

Darstellung und Untersuchungen
von
3.4 - Cyclopentenyl-, 3.4 - Cyclohexenyl-
und 3.4 - Benzocumarinen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

WERNER UNTZE

aus Berlin

Berlin 1968

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Darstellung und Untersuchungen
von
3.4 - Cyclopentenyl-, 3.4 - Cyclohexenyl-
und 3.4 - Benzocumarinen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

WERNER UNTZE

aus Berlin

Berlin 1968



1. Referent: Prof.Dr.G.Schenck
2. Referent: Prof.Dr.-Ing. G.Manecke

Als Dissertation angenommen am: 4.12.1968

Letzter Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1969

Tag der Promotion:

13. APR 1969

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Gerhard Schenck im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Schenck danke ich für das stete Interesse, daß er an dem Fortgang meiner Arbeit nahm und für die Förderung meiner Ausbildung.

Herrn Dr. Manfred Huke danke ich für seine wertvollen Ratschläge und für die Anleitung, sowie für die Bereitschaft zur wissenschaftlichen Diskussion.

Meinen Eltern und meiner Frau
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>Theoretischer Teil</u>	<u>Seite</u>
Einleitung	5
Problemstellung	7
Darstellung der 3,4-Cyclohexenyl- und 3,4-Cyclopentenylcumarine	7
NMR-Spektren der 3,4-Cyclohexenylcumarine	16
NMR-Spektren der 3,4-Cyclopentenylcumarine	28
Bildung von Fluorenonderivaten	35
Darstellung der 3,4-Benzocumarine	39
Versuche zur Darstellung einiger o-Chinone	40
Verhalten einiger Hydroxyverbindungen gegen Luftsauerstoff	43
Versuche zur Oxidation mit Phenoloxidase	48
Polarographische Untersuchungen	49
Messungen der Redoxpotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen	58
<u>Praktischer Teil</u>	60
Allgemeine Angaben	60
Darstellung von:	
Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester-1	61
Cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester-1	62
2,5-Dimethoxyphenol	62
Allgemeine Vorschriften:	
Kondensationsvorschrift	63
Methylierungsvorschrift	63
Entmethylierungsvorschrift	64
Dehydrierungsvorschrift	64
Darstellung der:	
3,4-Cyclohexenyl-dihydroxycumarine	64
3,4-Cyclohexenyl-methoxy-hydroxycumarine	65
3,4-Cyclohexenyl-hydroxy-methylcumarine	67
3,4-Cyclohexenyl-methylcumarine	69
3,4-Cyclohexenyl-dimethylcumarine	70

Darstellung von:

1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrofluoren	72
1,4-Dimethyl-2-hydroxy-fluoren	73

Darstellung der:

3,4-Cyclopentenyl-dihydroxycumarine	74
3,4-Cyclopentenyl-hydroxy-methoxycumarine	75
3,4-Cyclopentenyl-dimethyl-cumarine	76
3,4-Benzocumarine	77

Versuche zur o-Chinonbildung der 7,8-Dihydroxy-Verbindungen	78
---	----

Additionsversuche mit Benzolsulfinsäure	79
---	----

Verhalten einiger Dihydroxyverbindungen gegenüber Luftsauerstoff	81
--	----

Polarographische Untersuchungen	81
---------------------------------	----

Messung der Redoxpotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen	83
---	----

Dünnschichtchromatographie	94
----------------------------	----

Zusammenfassung	95
-----------------	----

Literaturverzeichnis	97
----------------------	----

THEORETISCHER THEIL

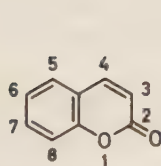
1. Einleitung

Cumarin (=Benzo- α -pyron) ist ein o-Hydroxyzimtsäurelacton und gehört zu den wichtigsten im Pflanzenreich vorkommenden α -Pyronen.

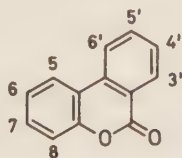
Cumarine kommen in Leguminosae, Orchidaceae, Rutaceae, Umbelliferae, in einigen Mikroorganismen und in fast allen Gräsern frei und in Form von Glykosiden in Wurzeln, Rinden, Früchten und Samen vor (1,2,3,4).

Obgleich die Cumarine in den Pflanzen oft in reichlichen Mengen vorkommen, ist über deren physiologische Bedeutung für die Pflanze wenig bekannt (5).

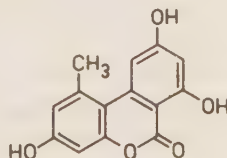
Bei einigen Cumarinen konnte eine Keimungsverzögerung und eine Hemmung des Pflanzenwuchses nachgewiesen werden (3). Cumarinhaltige Pflanzen haben als Heilmittel nur geringe Bedeutung. Das Cumarin selbst wirkt als starkes Hautreizmittel und innerlich als zentral angreifendes Narkotikum (3). Substituierte Cumarine haben als Arzneimittel eine gewisse Bedeutung erlangt, z.B. 7-Hydroxy-4-methylcumarin als Choleretikum und Spasmolytikum (6). Ferner finden einige Derivate als Anthelmintika, Diuretika und Respirationsstimulantien Anwendung. Dihydroxycumarine finden in Lichtschutzsalben Verwendung (5,6).



Cumarin



3,4-Benzocumarin

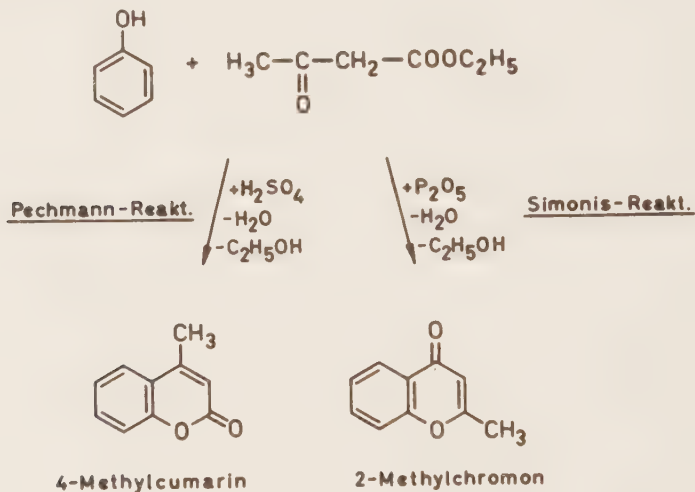


Alternariol

3,4-Benzocumarine wurden ebenfalls in einigen Pflanzen aufgefunden (7,8), z.B. das Alternariol (9).

Die 3,4-Benzocumarine besitzen bakterizide und algizide Eigenschaften (10,11).

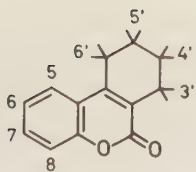
Pechmann (12) konnte 1883 durch Kondensation von Phenolen mit β -Ketosäureestern in Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln (konz. H_2SO_4) einige substituierte Cumarine darstellen. Bei der Kondensation in Gegenwart von Phosphorpentoxid bilden sich nach Simonis (13,14) die zu den Cumarinen isomeren Chromone.



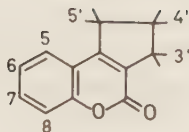
Das Cumarin selbst wurde von Spät (15) direkt durch Kondensation von Salicylaldehyd in Essigsäure oder in Essigsäureanhydrid über die Cumarin-3-carbonsäure und anschließender Decarboxylierung dargestellt.

Das 3,4-Benzocumarin konnte von Richter (16) aus Salicylsäuremethylester in Phosphoroxidtrichlorid erhalten werden.

In enger Beziehung zu dem 3,4-Benzocumarin stehen das 3,4-Cyclohexenylcumarin und das 3,4-Cyclopentenylcumarin. Die Darstellung gelang Desai (17) und Gosh (18) durch Kondensation von Cyclohexanon- bzw. Cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester mit Phenol.



3,4-Cyclohexenylcumarin



3,4-Cyclopentenylcumarin

2. Problemstellung

Meine erste Aufgabe sollte es sein, verschieden substituierte 3,4-Cyclohexenyl-, 3,4-Cyclopentenyl- und 3,4-Benzocumarine nach einer geeigneten Methode darzustellen. Die Dihydroxyverbindungen und einige mono-Hydroxyverbindungen wollte ich auf deren Verhalten bei der Autoxidation und bei der enzymatischen Oxidation mit Phenoloxidase untersuchen, um so eine Aussage über die Stabilität zu erhalten.

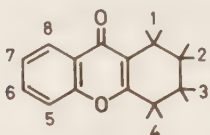
Gleichzeitig wollte ich an einigen Dihydroxyverbindungen, bei denen theoretisch die Bildung von o-Chinonen möglich ist, die Bildung der o-Chinone untersuchen und die Oxidationspotentiale ermitteln.

Die o-Chinonbildung mit anorganischen Oxidationsmitteln sollte mit der enzymatischen Oxidation verglichen werden. Ferner sollten die dargestellten Verbindungen polarographisch untersucht werden.

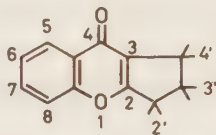
3. Darstellung der 3,4-Cyclohexenyl- und 3,4-Cyclopentenylcumarine

Sen und Basu (18) kondensierten 1928 Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester mit Phenol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 3,4-Cyclohexenylcumarin. Ahmad und Desai (17) konnten 1937 unter gleichen Reaktionsbedingungen aus Cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester und Phenol das 3,4-Cyclopentenylcumarin erhalten.

Sen und Basu fanden, daß die beiden β -Ketosäureester mit Phenolen unter Verwendung von Schwefelsäure, Salzsäure und Zinkchlorid zu α -Pyronderivaten (Cumarine) reagieren, während in Gegenwart von Phosphorpentoxid vorwiegend γ -Pyrone (Tetrahydroxanthone, Cyclopentenylchromone) gebildet werden.



1,2,3,4 -Tetrahydroxanthon



2,3-Cyclopentenylchromon

Im allgemeinen liefern Phenole, die mit Schwefelsäure als Kondensationsmittel schwer oder überhaupt keine Cumarine bilden mit Phosphorpentoxid leicht Chromone (12,14).

Ahmad (17), Gosh (18), Sen (19) und Boekelheide (21) konnten eine Reihe von verschiedenen substituierten 3,4-Cyclohexenyl- und 3,4-Cyclopentenylcumarinen darstellen.

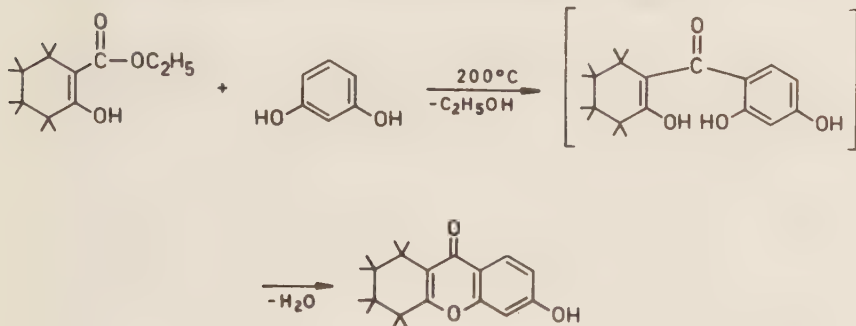
1965 kondensierten Guyot und Mentzer (22) Phloroglucin und Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester bei 200°C zum 5,7-Dihydroxy-3,4-cyclohexenylcumarin.

Wird das Dimethylphloroglucin in die Reaktion eingesetzt, so gelangten die Verfasser zum 1,2,3,4-Tetrahydro-6,8-dimethoxyxanthon. Die Kondensation mit Orcin und Resorcin führte ebenfalls zu den entsprechenden Tetrahydroxanthonderivaten. Durch anschließende Dehydrierung mit Pd/C als Katalysator gelangten Guyot und Mentzer (22) zu natürlich vorkommenden Xanthonen.

Die Grundkörper, das 1,2,3,4-Tetrahydroxanthon und das 2,3-Cyclopentenylchromon, wurden von Sen (23), Hall und Plant (24) analog der Simones-Reaktion aus den β -Ketosäureestern und Phenol dargestellt.

Grover und Shah (25) kondensierten 1955 Salicylsäure mit Phenolen in Phosphoroxidtrichlorid zu Benzophenonderivaten oder in einigen Fällen bis zu den entsprechenden Xanthonen.

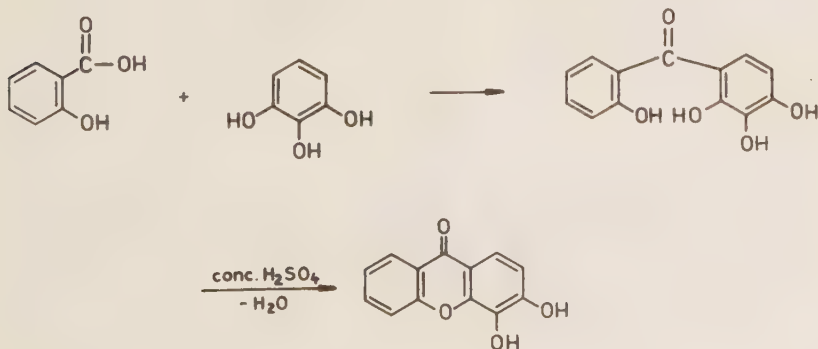
Bei der Tetrahydroxanthon- bzw. Cyclopentenylchromonbildung dürfte intermediär unter Abspaltung eines Moleküls Äthanol zuerst Benzoyl-cyclohexanon bzw. Benzoyl-cyclopentanon gebildet werden, wobei dann aus den beiden zur Verknüpfungsstelle o-ständigen Hydroxygruppen ein Mol Wasser abgespalten wird.



1,2,3,4-Tetrahydro-6-hydroxyxanthon

Für diesen Reaktionsablauf spricht meines Erachtens, daß bei ähnlichen Reaktionen, die aber wesentlich langsamer ablaufen, die Reaktion auf dem Zwischenprodukt stehenbleibt, und es erst in Gegenwart von konz. Schwefelsäure zur Wasserabspaltung kommt.

So konnten Grover (25) bei der Kondensation von Salicylsäure mit Pyrogallol das 2,2,3,4-Tetrahydroxybenzophenon isolieren, daß erst in Gegenwart von Schwefelsäure zum 3,4-Dihydroxyxanthon weiterreagiert.

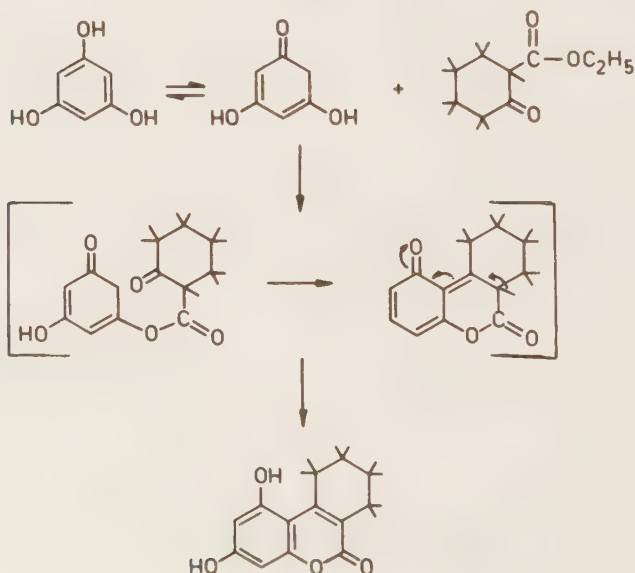


3,4-Dihydroxyxanthon

Da die genannten Methoden der Kondensation des Cyclohexenyl-2-carbonsäureäthylesters (I) bzw. Cyclopentenyl-2-carbonsäureäthylesters (II) mit Phenolen zum Teil sehr geringe Ausbeuten lieferten, versuchte ich die Kondensation mit mehrwertigen Phenolen und mit methylsubstituierten Phenolen in Phosphoroxidtrichlorid durchzuführen.

Nach Grover und Shah (25) war die Bildung der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydroxanthone bzw. der 2,3-Cyclopentenylchromone zu erwarten. Es stellte sich aber heraus, daß vorwiegend mit nur wenigen Ausnahmen 3,4-Cyclohexenyl- bzw. 3,4-Cyclopentenylcumarine gebildet werden.

Der Reaktionsweg ist nach Guyot (22) so zu deuten, daß es zuerst unter Abspaltung von einem Mol Äthanol zur Bildung eines Cyclohexanon- bzw. Cyclopentanon-2-carbonsäurephenol-esters kommt, und anschließend eine Cycloaldolisierung stattfindet.



Die Trihydroxybenzole, Phloroglucin, Pyrogallol und Hydroxyhydrochinon reagieren mit äquivalenten Mengen der β -Ketosäureester I und II in Phosphoroxidtrichlorid in heftiger Reaktion. Nach anschließender vorsichtiger Hydrolyse des überschüssigen Phosphoroxidtrichlorids konnten die entsprechenden Hydroxyderivate in 80 bis 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

Da bei der Kondensation mit Hydroxyhydrochinon ausschließlich die 6,7-Dihydroxycumarinderivate gebildet wurden, versuchte ich, um zum 3,4-Cyclohexenyl- bzw. 3,4-Cyclopentenyl-5,8-dihydroxycumarin zu gelangen, die Kondensation mit 2,5-Diacetoxyphenol und auch mit 2,5-Dimethoxyphenol durchzuführen. Bei der Verwendung von 2,5-Diacetoxyphenol konnte ich in 85%iger Ausbeute nur die 6,7-Dihydroxycumarine, wie unter Verwendung von Hydroxyhydrochinon erhalten. Bei der Reaktion wurden also beide Acetylgruppen abgespalten. Beim 2,5-Dimethoxyphenol, das unter milden Friedel-Crafts-Bedingungen zu den gewünschten 5,8-Dimethoxycumarinen umgesetzt werden sollte, zeigte es sich, daß mit dem Ester I das 3,4-Cyclohexenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin und mit dem Ester II das 3,4-Cyclopentenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin gebildet wurde.

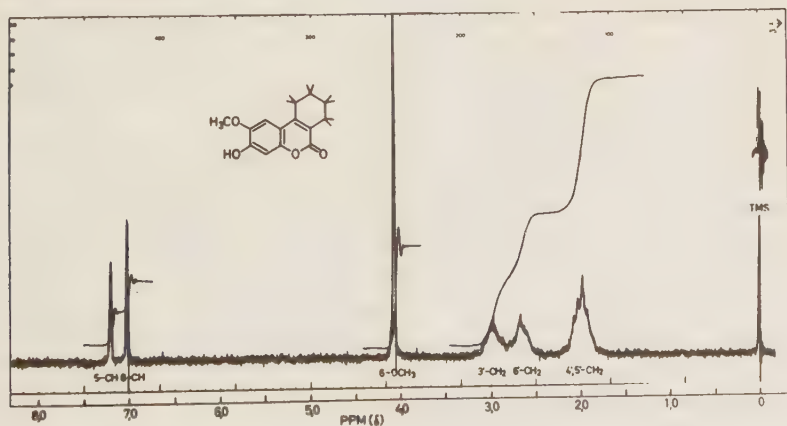


Abb. 1 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin in CF_3COOH

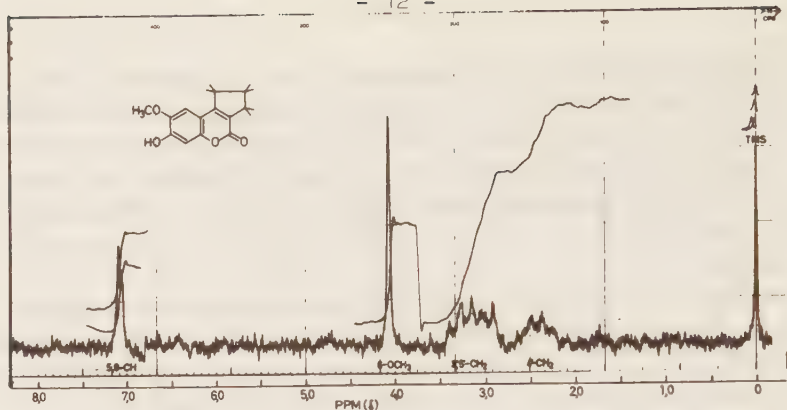


Abb. 2 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin in CF_3COOH

Es muß folglich bei der Reaktion die Methylgruppe in 5-Stellung des 2,5-Dimethoxyphenols abgespalten worden sein, wobei dann die 4-Stellung des intermediär gebildeten 1,5-Dihydroxy-2-methoxybenzols für den Reaktionsablauf begünstigt ist.

Die Methylierungsprodukte vom 3,4-Cyclopentenyl- und vom 3,4-Cyclohexenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin, die 6,7-Dimethoxyderivate sind mit den 6,7-Dimethoxyderivaten, die über das Hydroxyhydrochinon dargestellt wurden, identisch.

Die Kondensation mit zweiwertigen Phenolen (Hydrochinon, Resorcin, Orcin) gelingt in Phosphoroxidtrichlorid nur in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid. Die Ausbeuten liegen zwischen 45 und 70 % der Theorie.

Mit Brenzcatechin oder mit Guajacol konnten weder mit dem Ester I oder II Kondensationsprodukte erhalten werden.

Wird Phenol in die Reaktion eingesetzt, so komme ich zu den Grundkörpern dem 3,4-Cyclohexenylcumarin und dem 3,4-Cyclopentenylcumarin, die Ausbeuten liegen um 5 % d.Th.

Die Kondensation mit Kresolen und Xylenolen mit dem Ester I gelingt in guten Ausbeuten in Phosphoroxidtrichlorid bei einer Reaktionstemperatur von 60-70°C oder durch 24-36 stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur.

Die Ausbeuten mit den Kresolen liegen zwischen 20 und 35 % d.Th., mit Xylenolen liegen sie zwischen 60 und 80 % d.Th.

Die Umsetzung von Kresolen und Xylenolen mit dem Ester II ist nur in einigen Fällen in Ausbeuten um 50 % d.Th. gelungen.

Allgemein kann gesagt werden, daß die Kondensationsreaktionen mit dem Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester besser ablaufen, als mit dem Cyclopentanonester.

Folgende Verbindungen konnte ich darstellen:

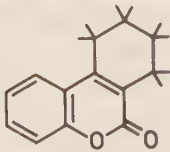
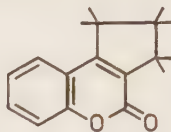
3,4-Cyclohexenylcumarine 					
Substituent	Lit.	Fp. °C		C%	
		ang.	gef.	ber.	H% gef. ber. gef.
6-Hydroxy	(18)	239/240	243/245	—	—
7-Hydroxy	(22)	206/208	205/206	—	—
7,8-Dihydroxy	(21)	270/276	274/278	—	—
5,7-Dihydroxy	(20)	258/262	260/263	—	—
6,7-Dihydroxy			231/233	67,23	67,39 5,20 5,30
6-Methoxy-7-hydroxy			200/202	68,28	68,22 5,73 5,72
7-Methoxy-8-hydroxy			197/198	68,28	68,60 5,73 5,75
7-Hydroxy-8-methyl			278/280	73,03	72,89 6,13 6,19
6-Methyl-8-hydroxy			267/268	73,03	73,20 6,13 6,30
7-Methyl-8-hydroxy			200/203	73,03	72,75 6,13 6,25
6-Methyl			129/130	78,48	78,65 6,52 6,58
7-Methyl	(19)	119	117/118	—	—
5,7-Dimethyl			146	78,92	78,94 7,06 6,85
7,8-Dimethyl			110/111	78,92	78,92 7,06 7,30
6,7-Dimethyl			135/136	78,92	78,70 7,06 6,96
6,8-Dimethyl			132/133	78,92	78,75 7,06 7,21

Tabelle I

3,4-Cyclopentenylcumarine



Substituent	Lit.	Fp. °C		C%		H%	
		ang.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
5,7-Dihydroxy	(17)	273	273/275	—	—	—	—
7,8-Dihydroxy	(17)	270	265/270	—	—	—	—
6,7-Dihydroxy			280/285	66,05	65,79	4,62	4,79
6-Methoxy-7-hydroxy			225/227	67,24	67,35	5,21	5,21
7-Methoxy-8-hydroxy			222/223	67,24	67,21	5,21	5,29
5-Methyl-7-methoxy	(17)	254		—	—	—	—
5,7-Dimethyl			210/211	78,48		6,58	
6,7-Dimethyl			193/194	78,48		6,58	
7,8-Dimethyl			129/130	78,48		6,58	

Tabelle II

Von den dargestellten Verbindungen wurden die Kernresonanzspektren aufgenommen, da meines Wissens nach noch keine 3,4-Cyclohexenyl- und 3,4-Cyclopentenylcumarine untersucht worden sind.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte vorwiegend in Trifluoressigsäure und in einigen Fällen in Dimethylsulfoxid (~10%ige Lösungen).

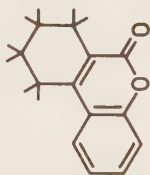
In den Tabellen III und IV sind die chemischen Verschiebungen : δ (ppm) der einzelnen Protonen gegenüber Tetramethylsilan als innerem Standard angegeben.

Es bedeuten:

m = Multiplett, s = Singulett, d = Dublett,

J = Kopplungskonstante (Hz).

3,4-Cyclohexenylcoumarin



Substituent	I	II	III	Stellung der Protonen	
	3'-CH ₂	5'-CH ₂	4', 5'-CH ₂	5, 6, 7, 8-CH	
	I m=3, 2	- 2, 8	[2, 90]	(2)	
	II m=2, 8	- 2, 5	[2, 65]	(2)	
	III m=2, 3	- 1, 7	[2, 05]	(4)	
5, 7-Dimethoxy	3'-CH ₂	6'-CH ₂	4', 5'-CH ₂	5, 7-OCH ₃	6, 8-CH
	I m=3, 5	- 3, 0	[3, 23]	(2)	
	II m=2, 8	- 2, 3	[2, 60]	(2)	
	III m=2, 1	- 1, 7	[1, 85]	(4)	
6, 7-Dimethoxy	3'-CH ₂	6'-CH ₂	4', 5'-CH ₂	6, 7-OCH ₃	5-CH 8-CH
	I m=3, 2	- 2, 75	[2, 90]	(2)	
	II m=2, 75	- 2, 50	[2, 67]	(2)	
	III m=2, 2	- 1, 80	[1, 95]	(4)	

s=7, 08 (1)

s=7, 27 (1)

s=4, 06 (6)

s=7, 08 (1)

7,8-Dimethoxy	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-OCH ₃		8-OCH ₃		5-CH		6-CH	
	I, m=	3,2 - 2,8	[2,99]	(2)	s=	4,09(3)	s=	4,15(3)	d=	7,55(1)
	II, m=	2,8 - 2,5	[2,66]	(2)			J=	9	d=	7,14(1)
	III, m=	2,2 - 1,8	[1,96]	(4)					J=	9
6-Methoxy- 7-hydroxy	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		6-OCH ₃		5-CH		8-CH			
	I, m=	3,2 - 2,82	[2,90]	(2)	s=	4,08(3)	s=	7,20(1)	s=	7,03(1)
	II, m=	2,82 - 2,4	[2,60]	(2)						
	III, m=	2,2 - 1,8	[1,95]	(4)						
7-Methoxy- 8-hydroxy	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-OCH ₃		5-CH		6-CH			
	I, m=	3,1 - 2,8	[2,92]	(2)	s=	4,04(3)	d=	7,30(1)	d=	7,01(1)
	II, m=	2,75 - 2,4	[2,62]	(2)			J=	9	J=	9
	III, m=	2,2 - 1,7	[1,95]	(4)						
7-Methoxy- 8-methyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-OCH ₃		8-CH ₃		5-CH		6-CH	
	I, m=	3,2 - 2,8	[2,97]	(2)	s=	4,01(3)	s=	2,31(3)	d=	7,68(1)
	II, m=	2,8 - 2,4	[2,57]	(2)			J=	9	d=	7,03(1)
	III, m=	2,1 - 1,8	[1,95]	(4)					J=	9
6-Methyl- 8-Methoxy	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		8-OCH ₃		6-CH ₃		5-CH		7-CH	
	I, m=	3,1 - 2,8	[2,97]	(2)	s=	4,05(3)	s=	2,5(3)	s=	7,19(1)
	II, m=	2,8 - 2,4	[2,65]	(2)					s=	7,12(1)
	III, m=	2,1 - 1,8	[1,95]	(4)						

7-Hydroxy-8-methyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		8-CH ₃	5-CH	6-CH
	I, m= 3,1 - 2,8 [2,94] (2)		s= 2,33(3)	s= 6,77(1) J= 9	s= 7,76(1) J= 9
	II, m= 2,75 - 2,5 [2,70] (2)				
	III, m= 2,2 - 1,7 [1,94] (4)				
8-Hydroxy-7-methyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-CH ₃	5,6-CH	
	I, m= 3,1 - 2,8 [2,93] (2)		s= 2,40(3)	s= 7,2(2)	
	II, m= 2,75 - 2,5 [2,67] (2)				
	III, m= 2,2 - 1,7 [1,94] (4)				
6-Methyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		6-CH ₃	5,7,8-CH	
	I, m= 3,2 - 2,85 [3,00] (2)		s= 2,51(3)	m= 7,6 - 7,2(3)	
	II, m= 2,85 - 2,4 [2,67] (2)				
	III, m= 2,2 - 1,8 [1,98] (4)				
7-Methyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-CH ₃	5-CH	6-CH 8-CH
	I, m= 3,2 - 2,8 [2,99] (2)		s= 2,52(3)	d= 7,66(1) J= 9	d= 7,28(1) s= 7,36(1)
	II, m= 2,8 - 2,4 [2,67] (2)				
	III, m= 2,2 - 1,7 [1,97] (4)				
5,7-Dimethyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		5-CH ₃	7-CH ₃	6,8-CH
	I, m= 3,4 - 3,0 [3,20] (2)		s= 2,80(3)	s= 2,45(3)	s= 7,15(2)
	II, m= 2,9 - 2,5 [2,68] (2)				
	III, m= 2,2 - 1,8 [1,94] (4)				

6,7-Dimethyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		6,7-CH ₃		5-OH		8-OH	
	I m= 3,1 - 2,8 [2,98] (2)		s= 2,43 (6)		s= 7,50 (1)		s= 7,18 (1)	
	II m= 2,8 - 2,5 [2,65] (2)							
	III m= 2,15 - 1,8 [1,94] (4)							
6,8-Dimethyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		6,8-CH ₃		5-OH		7-OH	
	I m= 3,15 - 2,8 [2,97] (2)		s= 2,47 (6)		s= 7,39 (1)		s= 7,39 (1)	
	II m= 2,8 - 2,55 [2,66] (2)							
	III m= 2,1 - 1,8 [1,95] (4)							
7,8-Dimethyl	3'-CH ₂ , 6'-CH ₂ , 4',5'-CH ₂		7-CH ₃		8-CH ₃		5-OH	
	I m= 3,2 - 2,82 [3,00] (2)		s= 2,42 (2)		s= 2,47 (3)		s= 7,51 (1)	
	II m= 2,85 - 2,6 [2,66] (2)						J= 9	
	III m= 2,15 - 1,8 [1,96] (4)						J= 9	

Tabelle III

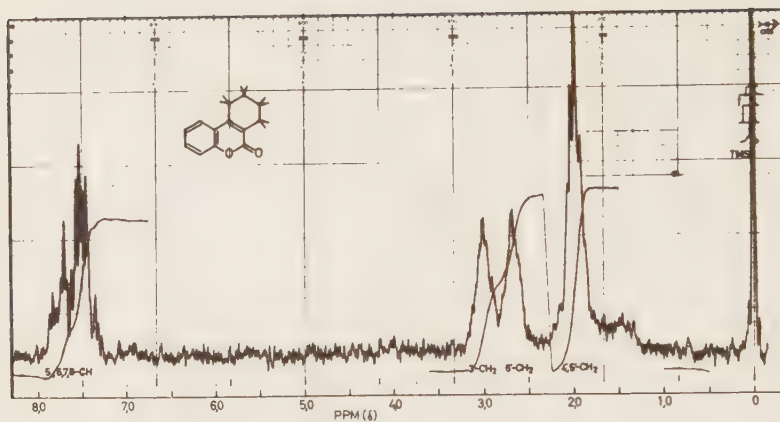
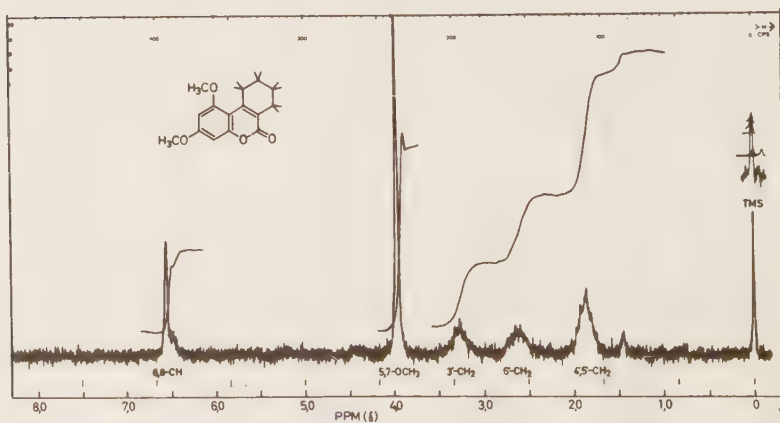


Abb. 3 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenylcumarin

Abb. 4 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-5,7-dimethoxy-cumarin



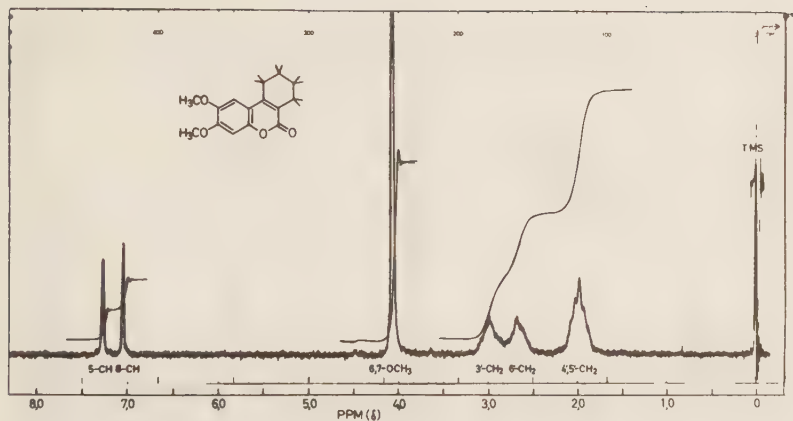
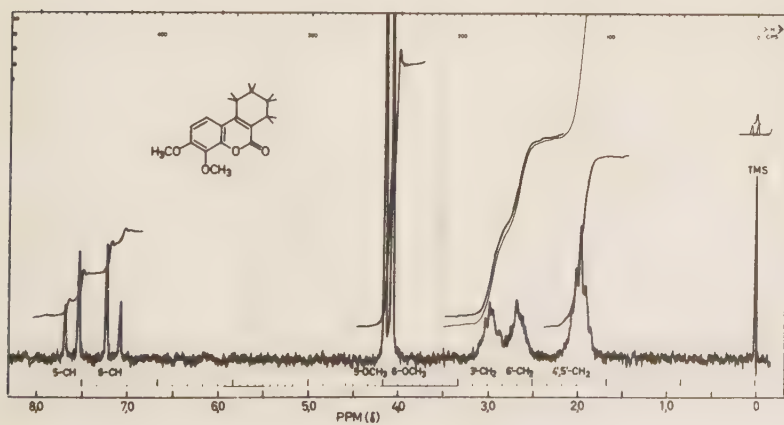


Abb. 5 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6,7-dimethoxycumarin

Abb. 6 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dimethoxycumarin



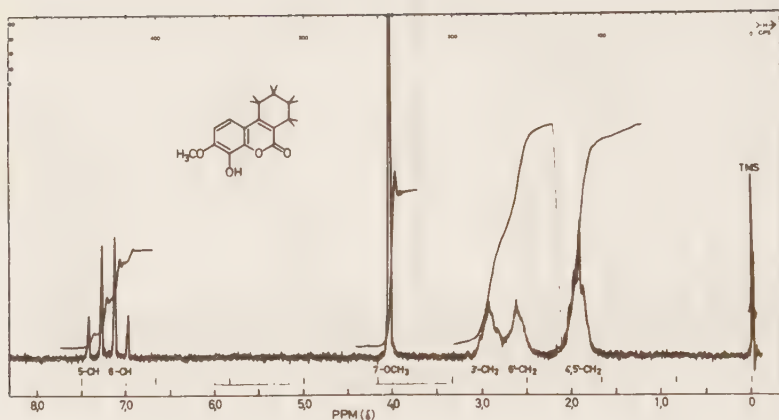
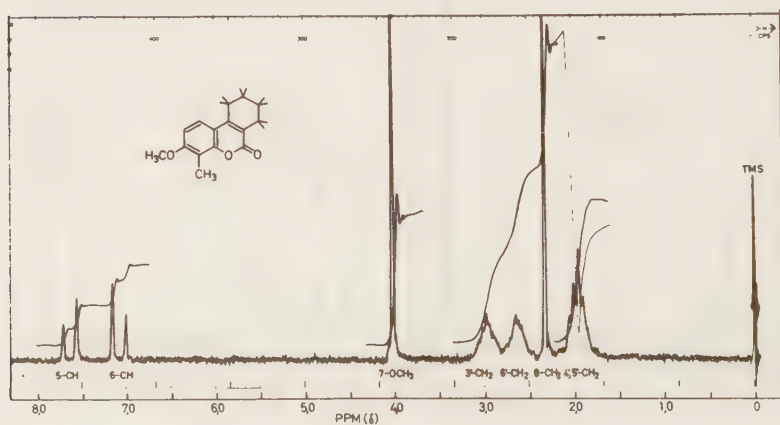


Abb. 7 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7-methoxy-8-hydroxycumarin

Abb. 8 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7-methoxy-8-methylcumarin



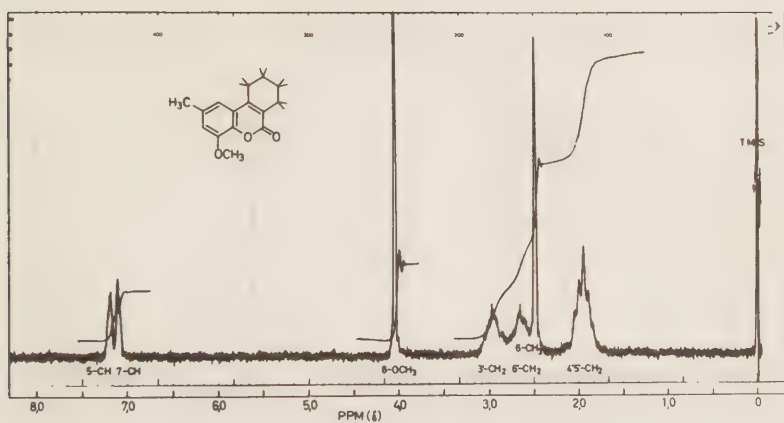
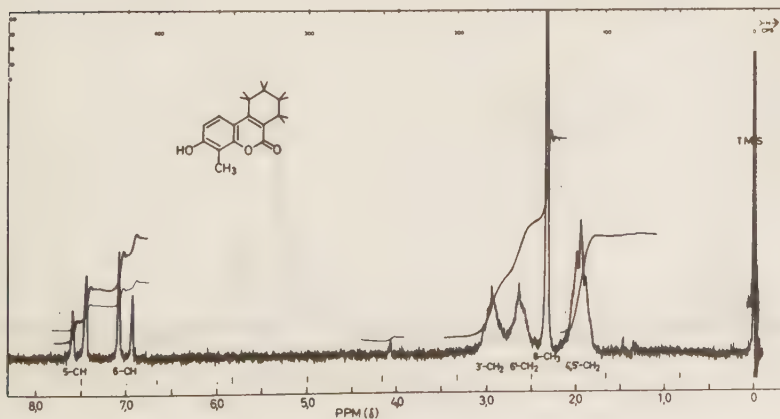


Abb. 9 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6-methyl-8-methoxycumarin

Abb. 10 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7-hydroxy-8-methylcumarin



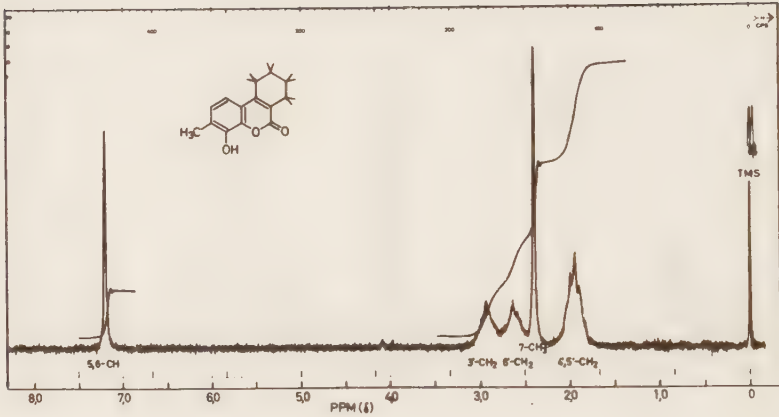
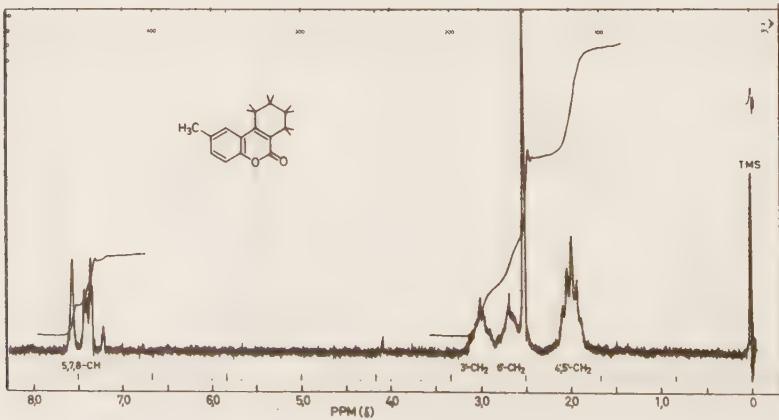


Abb. 11 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7-methyl-8-hydroxycumarin

Abb. 12 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6-methylcumarin



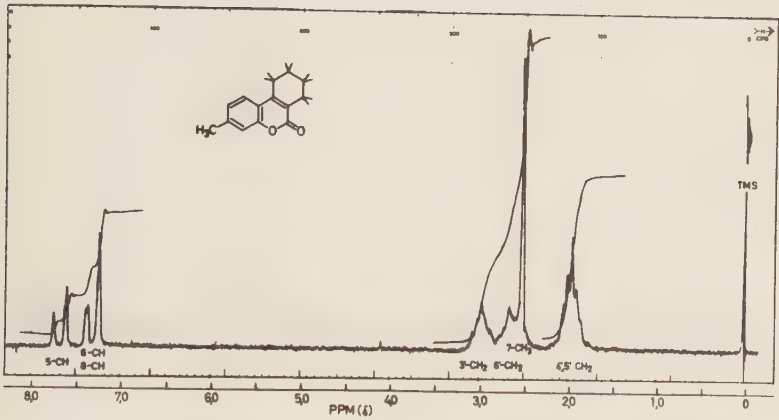
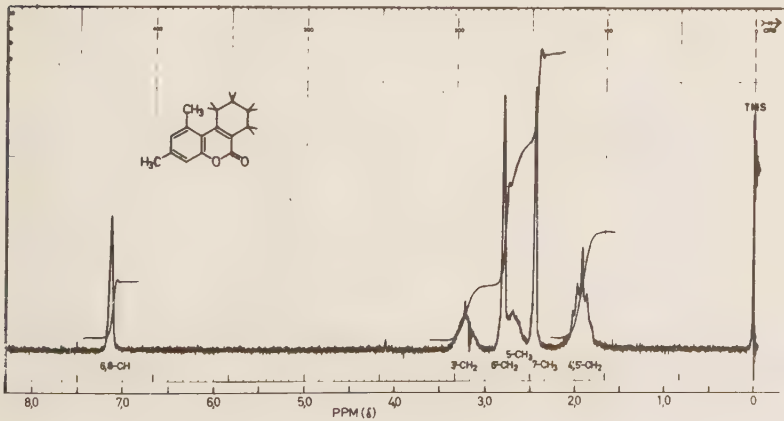


Abb. 13 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7-methylcumarin

Abb. 14 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-5,7-dimethylcumarin



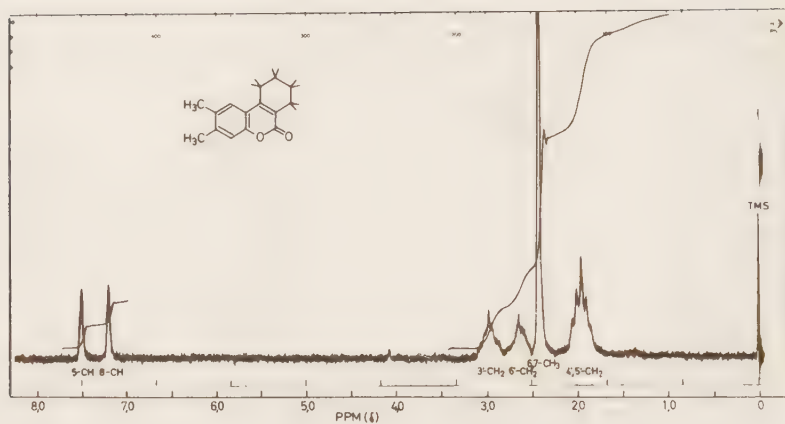
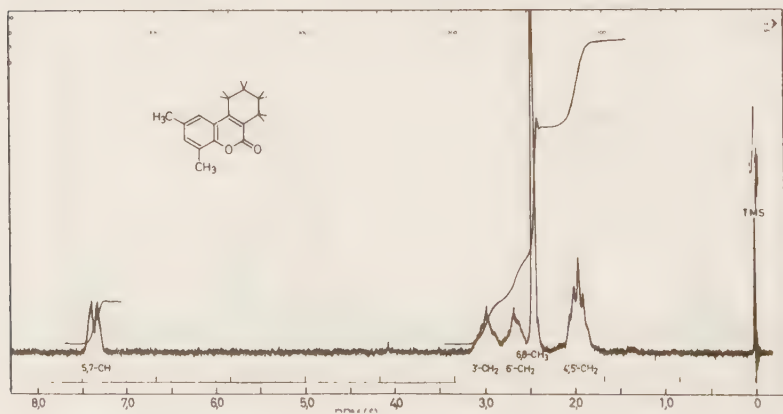


Abb. 15 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6,7-dimethylcumarin

Abb. 16 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-6,8-dimethylcumarin



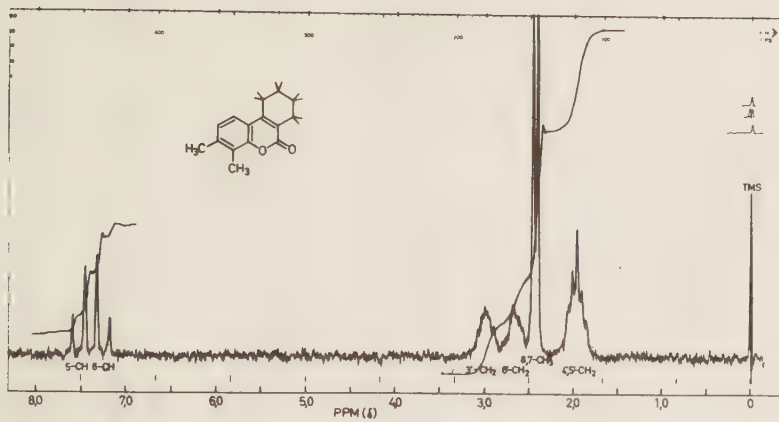
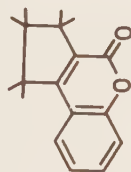


Abb. 17 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dimethylcumarin

3,4-Cyclopentenylcumarine



Substituent	Stellung der Protonen		
	3',5'-CH ₂ , 4'-CH ₂ I	5,6,7,8-CH	
	I m= 3,5 - 2,75(4)		
	II m= 2,75 - 2,2(2)	m= 7,9 - 7,3(4)	
5,7-Dimethoxy	3'-CH ₂ , 5'-CH ₂ , 4'-CH ₂ I II III	5,7-OCH ₃ 6-CH	8-CH
	I m= 3,7 - 3,2(2)		
	II m= 3,1 - 2,7(2)	s= 3,98(6) s= 6,58(1)	s= 6,62(1)
	III m= 2,4 - 2,1(2)	J= 2	J= 2
6,7-Dimethoxy	3',5'-CH ₂ , 4'-CH ₂ I II	6,7-OCH ₃ 5,8-CH	
	I m= 3,5 - 2,8(4)		
	II m= 2,7 - 2,1(2)	s= 4,09(6)	s= 7,15(2)
7,8-Dimethoxy	3',5'-CH ₂ , 4'-CH ₂ I II	7-OCH ₃ 8-OCH ₃ 5-CH	6-CH
	I m= 3,5 - 2,7(4)	s= 4,07(3) s= 4,16(3) d= 7,47(1)	d= 7,20(1)
	II m= 2,7 - 2,15(2)	J= 9 J= 9	J= 9

6-Methoxy-7-hydroxy	$3'-5' \text{I-CH}_2, 4' \text{II-CH}_2$				6-OCH ₃		5,8-CH	
	I	m = 3,5 - 2,75(4)			s = 4,06(3)		s = 7,1(2)	
	II	m = 2,7 - 2,2(2)						
7-Methoxy-8-hydroxy	$3'-5' \text{I-CH}_2, 4' \text{II-CH}_2$				7-OCH ₃		5-CH	
	I	m = 3,4 - 2,8(4)			s = 4,06(3)		d = 7,31(1)	
	II	m = 2,6 - 2,1(2)					J = 9	
5-Methyl-7-methoxy	$3' \text{I-CH}_2, 5' \text{II-CH}_2, 4' \text{III-CH}_2$				5-CH ₃		7-OCH ₃	
	I	m = 3,7 - 3,2(2)			s = 2,50(3)		s = 3,98(3)	
	II	m = 3,2 - 2,6(2)					s = 6,79(1)	
	III	m = 2,5 - 2,0(2)					s = 6,09(1)	
5,7-Dimethyl	$3' \text{I-CH}_2, 5' \text{II-CH}_2, 4' \text{III-CH}_2$				5-CH ₃		7-CH ₃	
	I	m = 3,7 - 3,3(2)			s = 2,72(3)		s = 2,48(3)	
	II	m = 3,2 - 2,8(2)					s = 7,14(2)	
	III	m = 2,6 - 2,1(2)						
6,7-Dimethyl	$3',5' \text{I-CH}_2, 4' \text{II-CH}_2$				6,7-CH ₃		5-CH	
	I	m = 3,4 - 2,8(4)			s = 2,45(6)		s = 7,37(1)	
	II	m = 2,6 - 2,15(2)					s = 7,25(1)	
7,8-Dimethyl	$3'-5' \text{I-CH}_2, 4' \text{II-CH}_2$				7-CH ₃		8-CH ₃	
	I	m = 3,4 - 2,8(4)			s = 2,44(3)		s = 2,49(3)	
	II	m = 2,6 - 2,15(2)					d = 7,28(1)	
							d = 7,40(1)	
							J = 9	

Tabelle IV

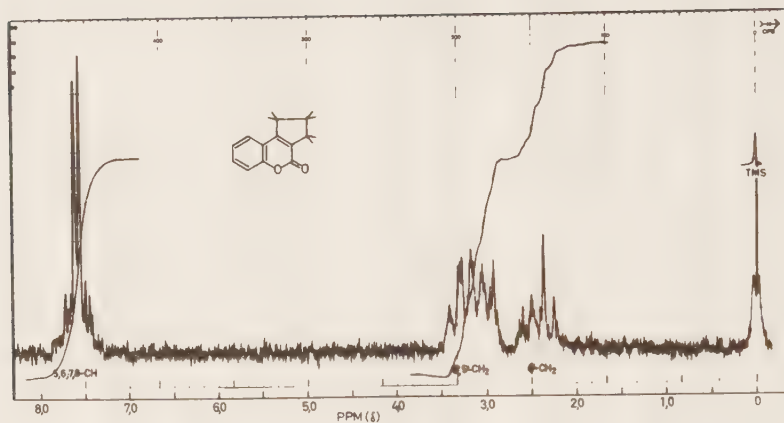
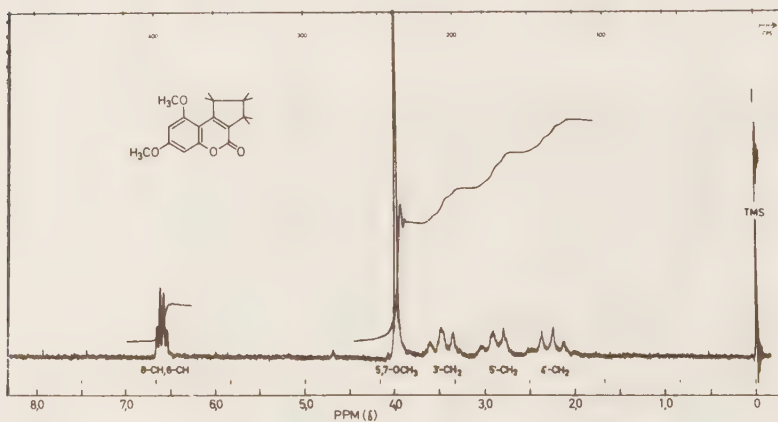


Abb. 18 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenylcumarin

Abb. 19 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-5,7-dimethoxycumarin



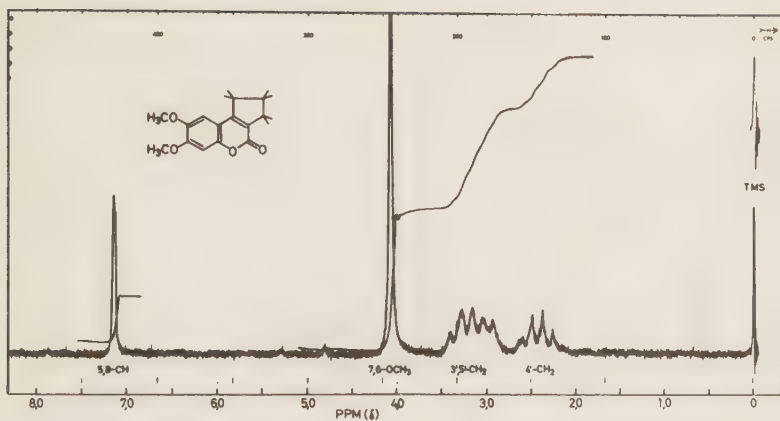
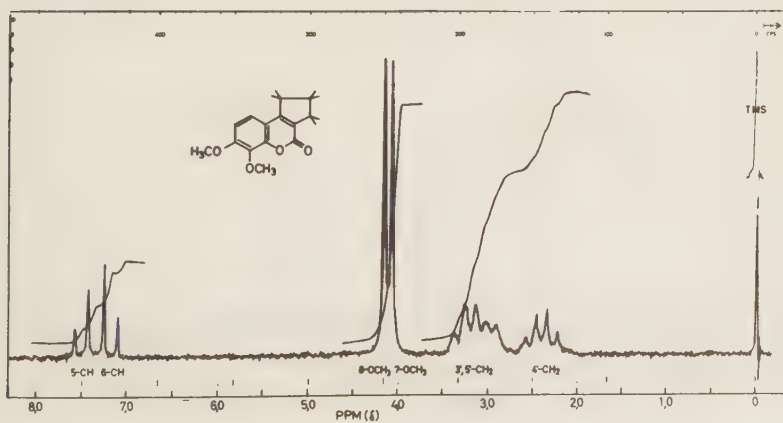


Abb. 20 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-6,7-dimethoxy-cumarin

Abb. 21 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dimethoxy-cumarin



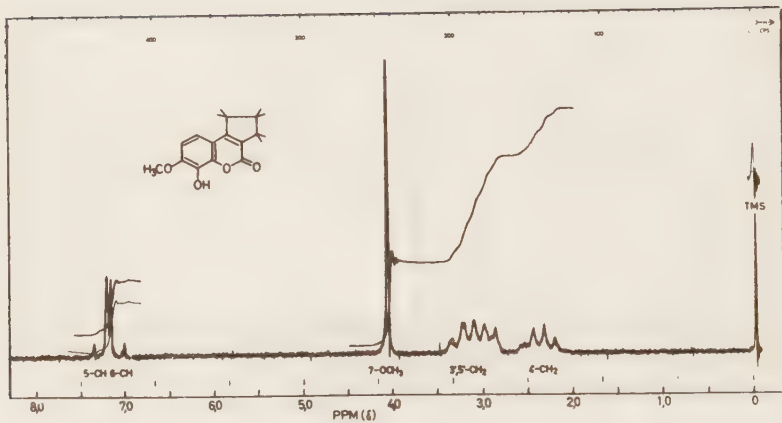
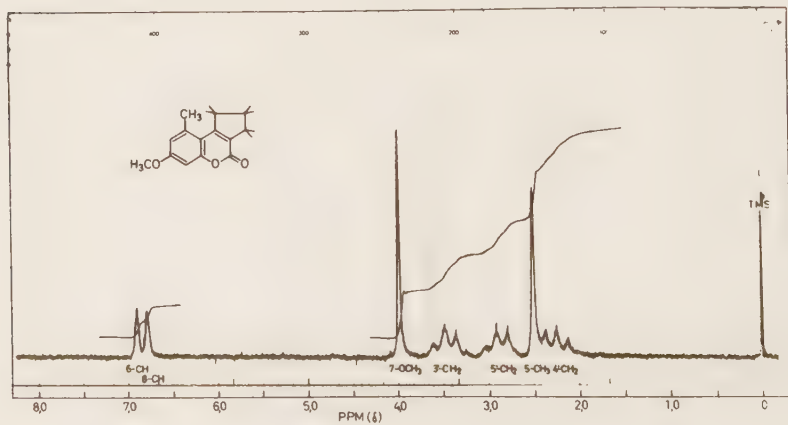


Abb. 22 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-7-methoxy-8-hydroxycoumarin

Abb. 23 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-5-methyl-7-methoxycoumarin



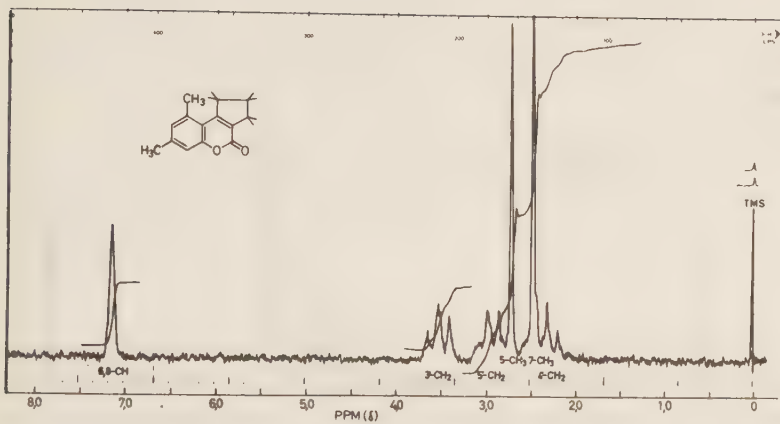
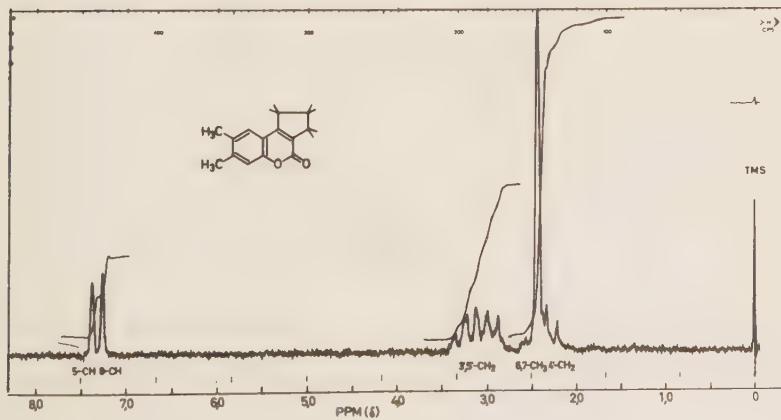


Abb. 24 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-5,7-dimethylcumarin

Abb. 25 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-6,7-dimethylcumarin



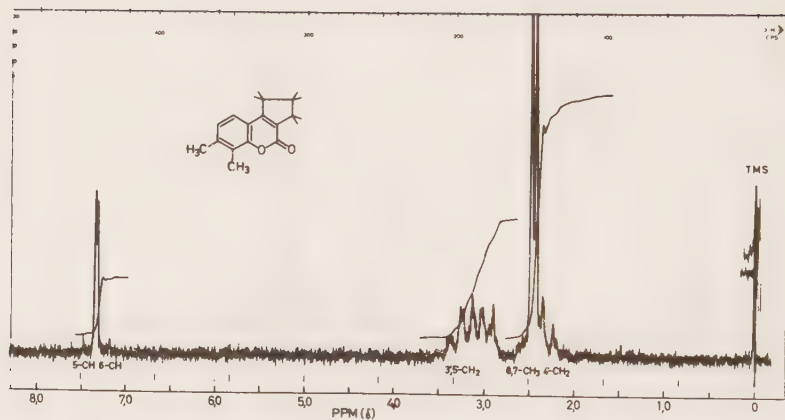
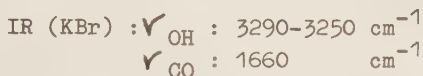


Abb. 26 NMR-Spektrum von 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dimethylcumarin

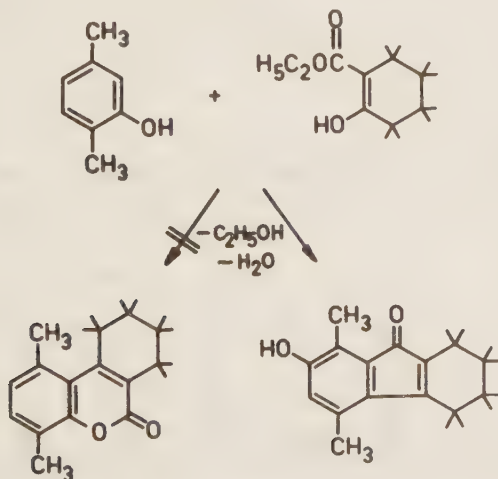
Abweichend von dem bisherigen Reaktionsablauf vollzieht sich die Kondensation von Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester mit 2,5-Dimethylphenol in Phosphoroxidtrichlorid unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid. Aus dem Reaktionsgemisch konnte ich eine rotgefärbte kristalline Substanz isolieren, die in Laugen leicht löslich, acetylierbar und methylierbar ist.

Das chemische Verhalten der Substanz, das IR-Spektrum und das NMR-Spektrum zeigten, daß die Verbindung eine freie phenolische Hydroxylgruppe enthält.



Es konnte sich also nicht das zu erwartende 3,4-Cyclohexenyl-5,8-dimethylcumarin gebildet haben. Da die CH-Analyse dem postulierten Cumarinderivat entsprach, mußte eine isomere Verbindung vorliegen.

Hypothetisch nahm ich die Bildung eines Fluorenonderivates an, entweder das 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrofluorenon oder das entsprechende 3-Hydroxyderivat.



Das NMR-Spektrum, das in Dimethylsulfoxid aufgenommen wurde, zeigte ein gegen D_2O austauschbares Proton. Ferner ist neben den Protonen der CH_3 - und der CH_2 -Gruppen noch ein Proton im Spektrum sichtbar.

Wird die Bildung eines Fluorenonderivates angenommen, so sollte es von der CH-Gruppe in 2- oder 3-Stellung herrühren.

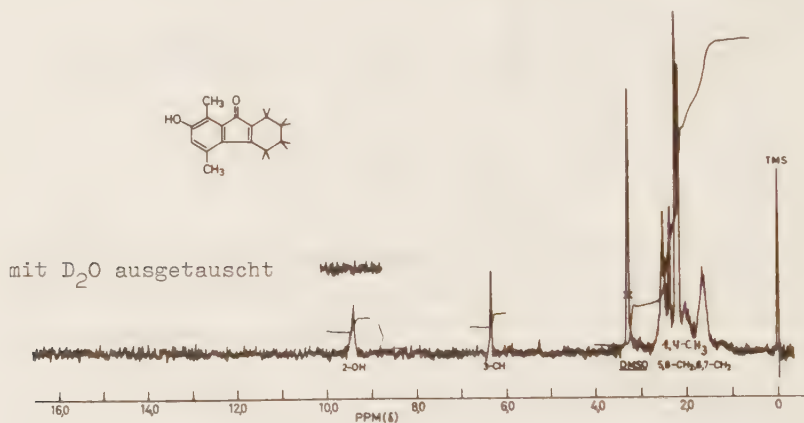


Abb. 27

Das Massenspektrum ergab ein Molekulargewicht von 228.



Abb. 28

Durch Dehydrierung mit Pd/C als Katalysator in Diphenyl-
äther erhielt ich eine hellrote kristalline Verbindung.
Das chemische Verhalten, IR- und NMR-Spektren zeigen wieder-
um das Vorliegen einer freien phenolischen Hydroxylgruppe.

IR (KBr) : ν_{OH} : 3340-3300 cm^{-1}
 ν_{CO} : 1685 cm^{-1}

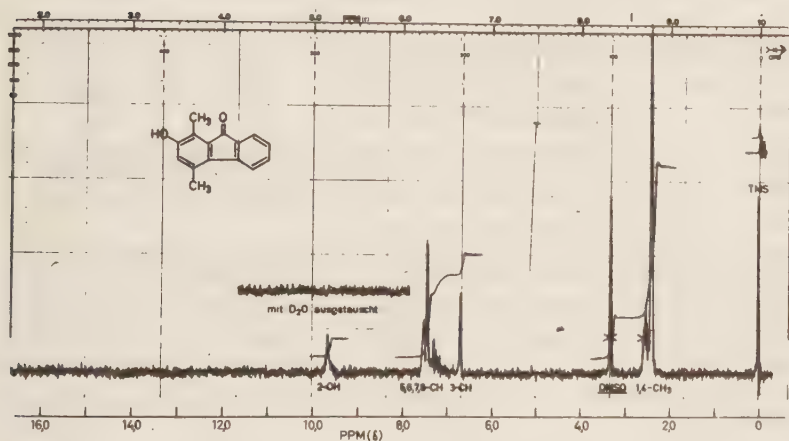


Abb. 29

Das Massenspektrum ergab ein Molekulargewicht von 224.



Abb. 30

Lothrop (26) konnte 1939 auf einem anderen Wege das 1,4-Dimethyl-3-hydroxyfluorenol darstellen. Das 3-Hydroxyderivat und das von mir dargestellte 2-Hydroxyderivat zeigen gleiches chemisches Verhalten, unterscheiden sich aber in den Fixpunkten.

Verbindung	Subst.	Fp °C	Farbe	C%		H%	
				ber.	gef.	ber.	gef.
1,4-Dimethylfluorenol	3-Hydroxy	223	orange	—	—	—	—
	3-Methoxy	140	gelb	—	—	—	—
	3-Acetoxy	133	gelb	—	—	—	—
	2-Hydroxy	269	orange	80,34	80,60	5,39	5,70
	2-Methoxy	148	orange	80,65	80,74	5,90	6,01
	2-Acetoxy	158	gelb	—	—	—	—
1,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrofluorenol	2-Hydroxy	242	rot	78,92	78,69	7,06	7,34
	2-Methoxy	140	orange	79,31	79,60	7,40	7,65
	2-Acetoxy	108	gelb	—	—	—	—

Tabelle V

Aus diesen Ergebnissen kann wohl gefolgert werden, daß bei der Kondensation von Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester mit 2,5-Dimethylphenol das 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrofluorenol gebildet wird.

Bei der Kondensation mit Cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester und 2,5-Dimethylphenol konnte kein Reaktionsprodukt isoliert werden.

4. Darstellung der 3,4-Benzocumarine

Die 3,4-Benzocumarine konnten aus den entsprechenden 3,4-Cyclohexenylcumarinen durch Dehydrierung mit Pd/C-Katalysator in Diphenyläther unter N₂-Atmosphäre dargestellt werden.

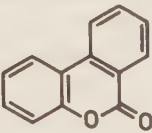
3,4-Benzocumarine 					
Substituent	Fp. °C	C%		H%	
		ber.	gef.	ber.	gef.
6-Hydroxy	221/223	73,58	73,67	3,80	4,10
5,7-Dihydroxy	284/288	68,45	68,61	3,53	3,70
6,7-Dihydroxy	262/264	68,45	68,54	3,53	3,67
7,8-Dihydroxy	235/237	68,45	68,76	3,53	3,69
6-Methoxy-7-hydroxy	196/197	69,42	69,15	4,16	4,39
7-Methoxy-8-hydroxy	177/178	69,42	69,33	4,16	4,36
7-Hydroxy-8-methyl	263/265	74,37	74,52	4,45	4,67
6-Methyl-8-hydroxy	229/231	74,37	74,29	4,45	4,77
7-Methyl-8-hydroxy	280/290	74,37	74,60	4,45	4,95
5,7-Dimethyl	180/181	80,34	80,60	5,39	5,45
6,7-Dimethyl	178/179	80,34	80,55	5,39	5,75
6,8-Dimethyl	181	80,34	80,48	5,39	5,30
7,8-Dimethyl	176	80,34	80,57	5,39	5,54

Tabelle VI

Die Substanzen schmelzen unter Zersetzung.

5. Versuche zur Darstellung einiger o-Chinone

Vom 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin, dem entsprechenden Dehydrierungsprodukt das 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin und vom 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin versuchte ich die Darstellung der entsprechenden o-Chinone.

Die klassische Methode von Willstädter und Pfannenstiel (33), nach der man Silberoxid in Äther auf die zu oxidierende Verbindung einwirken läßt, führte bei den genannten Verbindungen nur zu öligen Produkten.

Die ätherischen Lösungen nahmen zwar nach kurzer Zeit gelbe bis rote Färbungen an, aber aus den einzelnen Reaktionsansätzen konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden. Auch die Oxidation mit Natriumchlorat in Schwefelsäure nach Unterwood (34) führte nur zu öligen Produkten. Die Umsetzung mit aktiviertem Bleidioxid nach Kuhn und Hammer (35), sowie mit Tetrachlor-o-chinon nach Horner und Dürkheimer (36), führte ebenfalls zu uneinheitlichen Reaktionsprodukten. Teuber (37,38) gelangte 1955 durch Oxidation von einigen substituierten Phenolen, die zur Hydroxygruppe noch eine freie o-Stelle besitzen, mit Kaliumnitrosodisulfonat (39,40) zu o-Chinonen.

Die Einführung einer zweiten Hydroxygruppe und die anschließende Oxidation zu den entsprechenden Chinonen, wurde von Teuber (41) über die Bildung von Aroxyl- und Ketomethylradikalen als Zwischenprodukte gedeutet. Phenolische Dihydroxyverbindungen waren bereits mit Kaliumnitrosodisulfonat zu p- oder o-Chinonen oxidiert worden.

Auf die drei genannten Dihydroxyverbindungen ließ ich Kaliumnitrosodisulfonat einwirken.

Unter geeigneten Reaktionsbedingungen gelang es, drei einheitliche dunkelrote Reaktionsprodukte zu isolieren.

Mit Chinonreagenzien (42) gaben alle drei Substanzen positive Nachweisreaktionen.

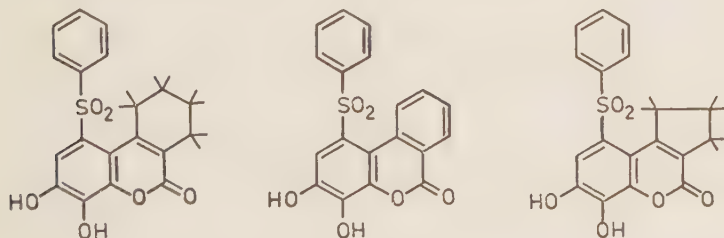
Die Molekulargewichtsbestimmungen deuten auf das Vorliegen von Dimerisierungsprodukten hin (Tabelle VI a).

Chinoide Oxidationsprodukte vom	Molekulargewicht	
	ber.	gef.
3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxy-cumarin	230	400/410
3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin	226	400/393
3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxy-cumarin	216	389/405

Tabelle VI a

Nach Hinsberg und Himmelschein (43) versuchte ich die gebildeten Produkte mit Benzolsulfinsäure in die entsprechenden Additionsverbindungen überzuführen. Dies gelang weder mit den isolierten Produkten, noch durch Abfangen der in der Reaktionslösung mit Kaliumnitrosodisulfonat intermediär gebildeten o-Chinone.

Die Additionsverbindungen mit Benzolsulfinsäure konnten erhalten werden, nachdem die einzelnen o-Dihydroxyverbindungen in Lösung (Wasser/Dioxan, 1,5:1) mit einer Kaliumjodat-Lösung zu den entsprechenden o-Chinonen oxidiert und aus der Lösung durch Zugabe von Natriumbenzolsulfinat abgefangen wurden.



Verbindung	Fp.	C%		H%		S%	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
<u>a</u>	200/201	61,28	61,67	4,33	4,49	8,61	8,38
<u>b</u>	197/199	61,95	61,79	3,28	3,70	8,70	8,10
<u>c</u>	233/235	60,33	59,23	3,93	4,17	8,94	9,04

Tabelle VII

6. Verhalten einiger Hydroxyverbindungen gegenüber Luftsauerstoff

Einleitung

Der Prozeß der Oxidation mit Luftsauerstoff findet vielseitige Anwendung, z.B. zur Herstellung von wichtigen Grundchemikalien. Bei zahlreichen Prozessen ist die Autoxidation allerdings unerwünscht. Hierzu gehört das Ranzigwerden von Fetten und Ölen und der Verderb von einigen Arzneimitteln. Ferner ist die Alterung von Kautschukprodukten und Plasten auf die Einwirkung von Luftsauerstoff zurückzuführen. Stoffe, die bereits in kleinen Mengen eine derartige Reaktion verhindern, bezeichnet man als Inhibitoren oder Antioxidantien (44,45).

Die ersten Untersuchungen auf diesem Gebiet gehen auf F. Wöhler und J. Liebig zurück, die 1832 die Bildung von Benzoesäure aus Benzaldehyd durch Luftsauerstoff beschreiben.

Als gute Inhibitoren haben sich zum Beispiel einige Olefine bewährt. Während der sog. Induktionsperiode werden sie durch die Sauerstoffeinwirkung durch Oxidation verbraucht. Nach ihrer Oxidation setzt die ungehinderte Autoxidation auf das zu schützende Produkt wieder ein.

Substanzen mit phenolischen Hydroxylgruppen haben im Gegensatz zu den Olefinen eine wesentlich größere Inhibitorwirkung.

Es sind zahlreiche Untersuchungen bekannt über die Anwendung von phenolischen Verbindungen als Antioxidantien (46,47,48,49).

Versuche

Bei der Begasung der einzelnen Dihydroxyverbindungen mit Luftsauerstoff zeigte es sich, daß bei allen untersuchten Verbindungen mit steigender Alkalität eine schnellere Konzentrationsabnahme zu beobachten war.

Das Cumarin selbst ist gegen Alkalien unbeständig, da eine Öffnung des α -Pyronringes eintritt, unter Bildung von o-Hydroxyzimtsäure.

Sen und Basu (19,50) beobachteten bereits, daß 3,4-substituierte Cumarine gegenüber Alkalien eine größere Stabilität aufweisen.

Wie Abb. 31 und 32 zeigen, besitzen das 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin und das 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin eine etwas größere Stabilität als das 3,4-Benzoxo-7,8-dihydroxycumarin (Abb. 33).

Die entsprechenden 6,7-Dihydroxyverbindungen zeigten alle eine wesentlich größere Stabilität als die 7,8-Dihydroxyderivate.

Im schwach sauren Medium konnte bei der Einwirkung von Luftsauerstoff über eine Versuchsdauer von 30-40 Tagen bei allen untersuchten Verbindungen keine wesentliche Konzentrationsabnahme beobachtet werden.

Die untersuchten Monohydroxy- und die Monohydroxy-methylverbindungen zeigten eine noch größere Stabilität gegenüber Luftsauerstoff im alkalischen Medium.

Von den untersuchten Verbindungen würden sich nur die Dihydroxyverbindungen als Antioxidantien eignen. Die Inhibitorwirkung an geeigneten Systemen wird noch untersucht.

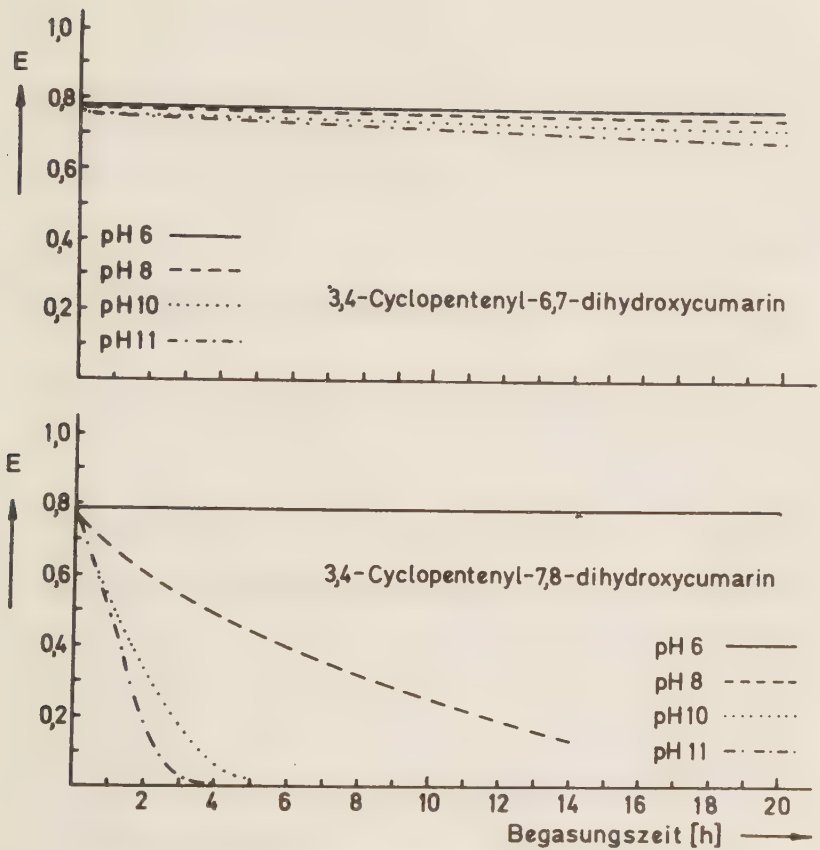


Abb. 32
 $3 \cdot 10^{-4}$ molar, Britton-Robinson-Puffer

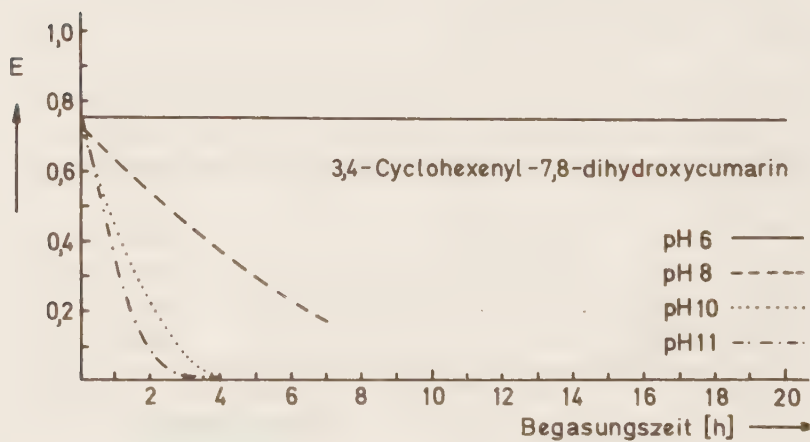
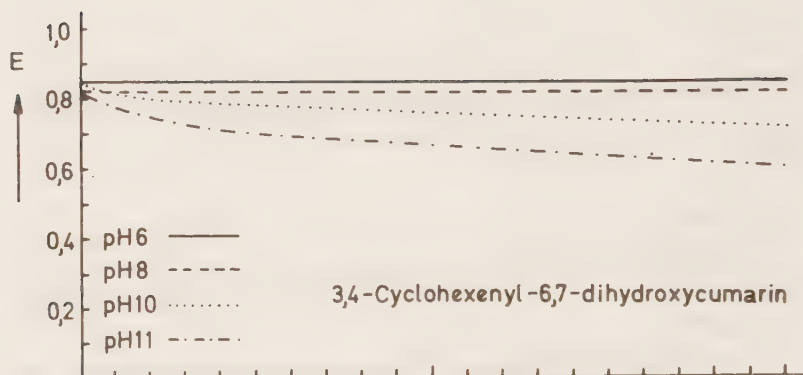


Abb. 31

$3 \cdot 10^{-4}$ molar, Britton-Robinson-Puffer

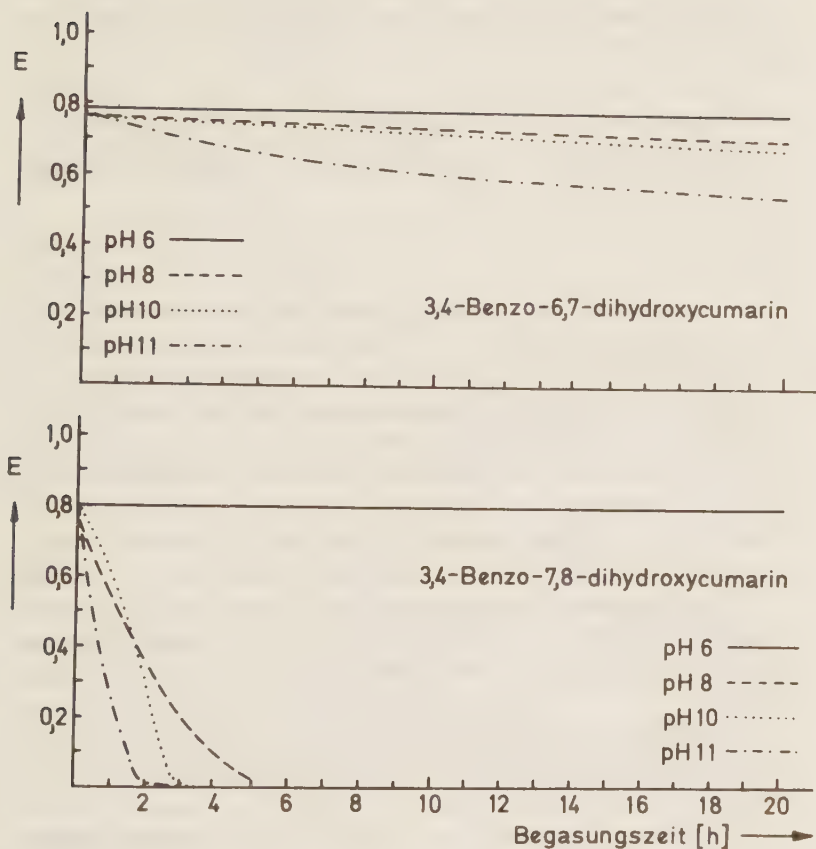


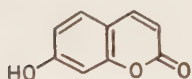
Abb. 33

$3 \cdot 10^{-4}$ molar, Britton-Robinson-Puffer

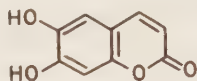
Autoxidationsversuche unter Einwirkung von UV-Licht zeigten, daß die Reaktionen dieser Verbindungen mit Luftsauerstoff nicht photosensibilisiert sind.

7. Versuche zur Oxidation mit Phenoloxidadase

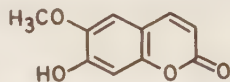
G. Schenck und Mitarbeiter (51) untersuchten die Oxidation von Umbelliferon (a), Aesculetin (b) und Scopoletin (c) mit Phenoloxidadase.



a



b



c

Sie fanden, daß das Ferment Phenoloxidadase die beiden Hydroxycumarine Umbelliferon und Aesculetin oxidiert, während Scopoletin nicht angegriffen wurde.

Aesculetin konnte als Zwischenprodukt bei der Umbelliferonoxidation nachgewiesen werden.

Bei der Einwirkung von Phenoloxidadase auf 3,4-Cyclohexenyl-, 3,4-Cyclopentenyl- und 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin in Gegenwart von Luftsauerstoff; konnte bereits nach 2 min. eine Farbvertiefung nach rot beobachtet werden.

Aus den einzelnen Reaktionsansätzen konnten nach 1-2 Stunden fermentativer Oxidation durch Ausschütteln mit Chloroform rote feinkristalline Oxidationsprodukte isoliert werden.

Diese Oxidationsprodukte sind identisch mit denen, die durch Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat hergestellt wurden.

Es dürfte sich auch hier um dimere chinoide Oxidationsprodukte handeln.

Die entsprechenden 6,7-Dihydroxyverbindungen wurden erst nach längerer fermentativer Einwirkung angegriffen. Durch Ausschütteln mit Chloroform konnten keine Oxidationsprodukte isoliert werden.

Bei den 6-Methoxy-7-hydroxyderivaten konnte durch Einwirkung von Phenoloxidadase keine Veränderung beobachtet werden.

8. Polarographischer Teil

Das polarographische Verhalten der Cumarine ist von mehreren Autoren (52,53,54,55,56) eingehend untersucht worden. Sie fanden, daß die Reduktionspotentiale, wenn die pH-Werte der Meßlösungen kleiner als 9 sind, bei $E_{1/2} = -1,6$ V liegen und daß es sich um Einelektronenstufen handelt, deren Höhe der Konzentration direkt proportional ist.

Im ungepufferten Medium, unter Verwendung von Tetraäthylammoniumbromid als Leitsalz, fanden die Autoren noch eine zweite Stufe bei $-2,2$ V, die der Reduktion der in 3,4-Stellung liegenden Doppelbindung zugeschrieben wird.

Bei größeren pH-Werten als 9 wurde ein Abfall des Diffusionsstromes beim Cumarin beobachtet, der durch die Aufspaltung des Δ -Pyronringes zur o-Hydroxyzimtsäure gedeutet wurde (57).

Die Untersuchungen mit der Quecksilbertropfenelektrode ergaben, daß die Reduktionspotentiale der Hydroxycumarine, die in 3,4-Stellung einen Cyclohexenyl-, Cyclopentenyl- oder einen Phenylring tragen, zwischen $-1,75$ und $-1,88$ V liegen. Es wurde in Lithiumchlorid-Lösung-Äthanol (1:1) gegen die ges. Kalomel-Elektrode gemessen.

Die kathodischen Halbstufenpotentiale der Methoxyverbindungen liegen im allgemeinen um $20-30$ mV, die der Acetoxyverbindungen um $150-200$ mV niedriger als die freien Hydroxyverbindungen.

Die ermittelten kathodischen Halbstufenpotentiale sind in Tabelle VIII angegeben.

Substituent	3,4-Cyclo- hexenyl-, $E_{\frac{1}{2}}$ (V)	3,4-Cyclo- pentenyl-, $E_{\frac{1}{2}}$ (V)	3,4-Benzo- cumarine $E_{\frac{1}{2}}$ (V)
6,7-Dihydroxy	-1,88	-1,84	-1,81
6,7-Dimethoxy	-1,86	-1,82	-1,80
6,7-Diacethoxy	-1,73	-1,65	-1,60
7,8-Dihydroxy	-1,86	-1,85	-1,80
7,8-Dimethoxy	-1,80	-1,75	-1,76
7,8-Diacethoxy	-1,05	-1,62	-1,60
6-Methoxy-7-hydroxy	-1,86	-1,84	-1,82
7-Methoxy-8-hydroxy	-1,85	-1,78	-1,76
5-Methyl-7-hydroxy	-1,84	-1,86	-1,85
6-Methyl-8-hydroxy	-1,86	-1,83	-1,78
7-Methyl-8-hydroxy	-1,85	-1,84	-1,85
7-Hydroxy-8-methyl	-1,82	-1,80	-1,76

Tabelle VIII

Die kathodischen Halbstufenpotentiale der Methyl- und der Dimethylverbindungen liegen zwischen -1,80 und -1,85 V gemessen gegen die ges. Kalomelelektrode.

Bei allen Messungen waren die einzelnen Stufenhöhen der Konzentration direkt proportional.

Im anodischen Bereich konnten mit der Quecksilbertropfenelektrode für die Dihydroxyverbindungen keine Potentiale ermittelt werden.

Messungen mit der rotierenden Platinelektrode ergaben, daß die Oxidationspotentiale für die 7,8-Dihydroxyverbindungen zwischen +500 und +600 mV liegen dürften.

Wegen der zu schnellen Vergiftung der Platin-Elektrode konnten keine genauen Potentiale ermittelt werden.

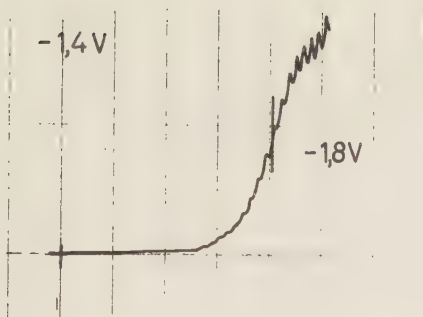


Abb. 34

3,4-Benzo-6,7-dihydroxycumarin, $5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$,
gemessen in 0,2 m
LiCl-Lösung-Äthanol
(1:1), 20 μA , d_3 .
(d = Dämpfung)

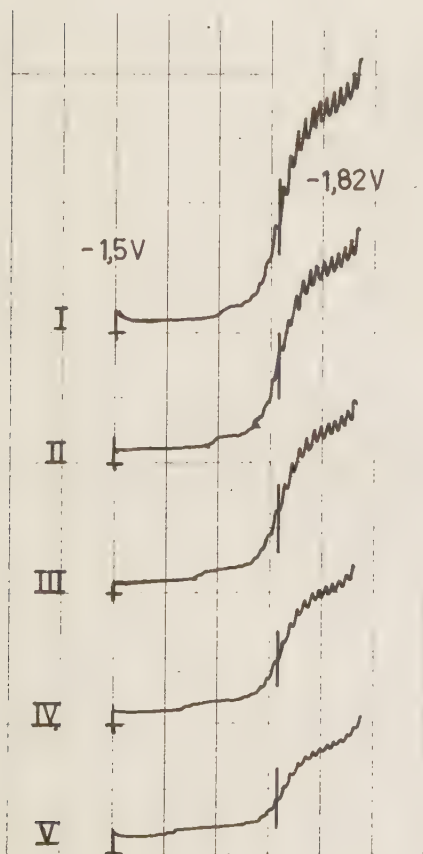


Abb. 35

3,4-Cyclopentenyl-
6,7-dimethoxycumarin,
 $1,25 \cdot 10^{-3} \text{ m}$
 $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$
 $3,75 \cdot 10^{-3} \text{ m}$
 $5,0 \cdot 10^{-3} \text{ m}$
 $6,25 \cdot 10^{-3} \text{ m}$
gemessen in 0,2 m
LiCl-Lösung-Äthanol
(1:1), 20 μA , d_3 .

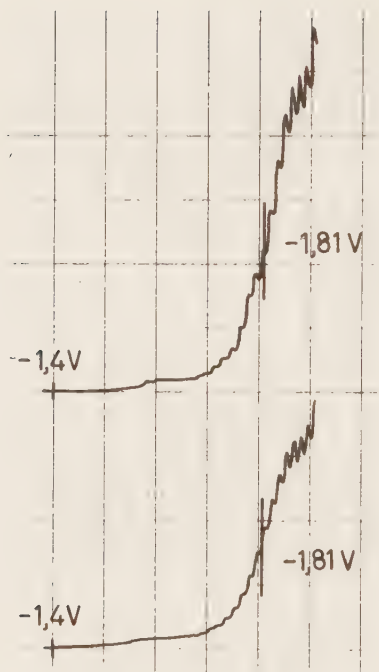


Abb. 36

3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin,

$2,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

$5,0 \cdot 10^{-3} \text{ m}$,

gemessen in 0,2 m LiCl-Lösung-Äthanol (1:1),

20 μA , d_4 .

(d = Dämpfung)



Abb. 37

3,4-Cyclohexenyl-7-hydroxy-8-methyl-cumarin, $5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

gemessen in 0,2 m LiCl-Lösung-Äthanol (1:1),

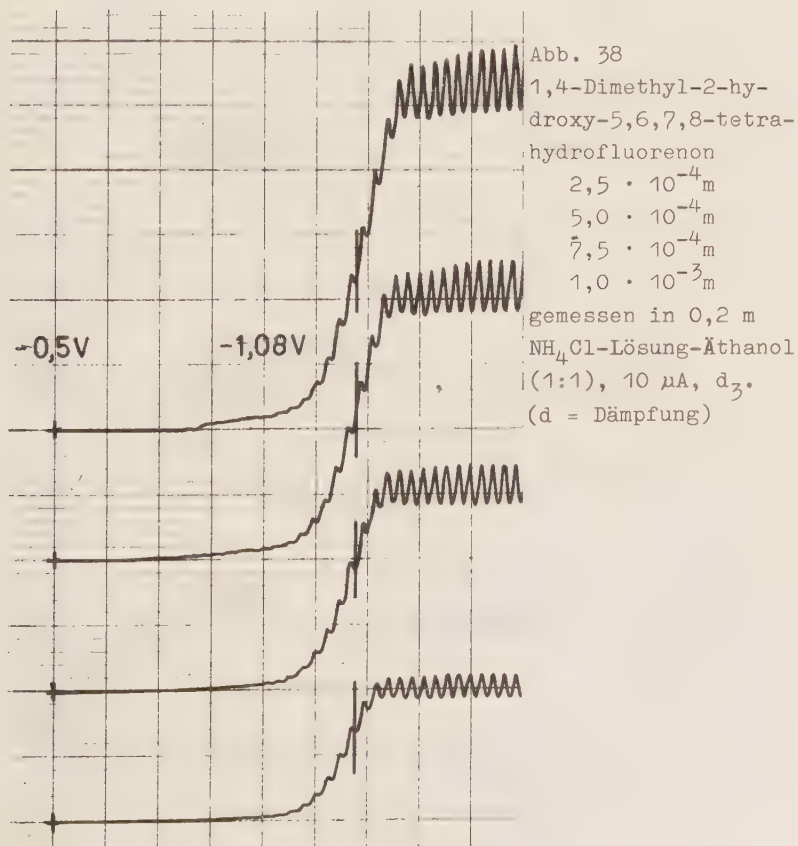
20 μA , d_3 .

Die kathodischen Halbstufenpotentiale der beiden Fluorenon-derivate wurden in Ammoniumchlorid-Lösung-Äthanol (1:1) gegen die ges. Kalomelelektrode ermittelt.

Für das 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrofluorenon ergab sich ein Wert von -1,08 V, für das 1,4-Dimethyl-2-hydroxyfluorenon -1,07 V.

Day und Kirkland (59) fanden für das Fluorenon folgende

Werte:	pH	1,2	-0,91 V
	pH	7,8	-1,17 V
	pH	12,2	-1,39 V



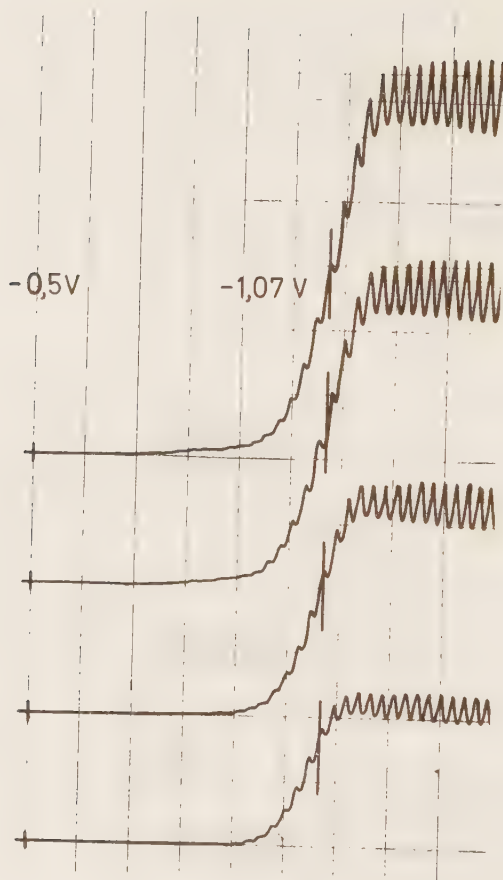


Abb. 39

1,4-Dimethyl-2-hydroxyfluorenon,

$2,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$

$5,0 \cdot 10^{-4} \text{ m}$

$7,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$

$1,0 \cdot 10^{-4} \text{ m}$

gemessen in 0,2 m NH_4Cl -Lösung-Äthanol (1:1),

10 μA , d_3 . (d = Dämpfung)

Für die dimeren Oxidationsprodukte der 7,8-Dihydroxycumarine wurden die pH-abhängigen kathodischen Halbstufenpotentiale in Britton-Robinson-Puffer gegen die ges. Kalomel-elektrode ermittelt (Tabelle IX).

Die graphische pH-Abhängigkeit ist in Abb. 43 dargestellt, der Anstieg beträgt pro pH-Einheit 60 mV.

Oxidationsprodukte vom:					
3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin, I					
3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin, II					
3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin, III					
I		II		III	
pH	$E_{1/2}$ (V)	pH	$E_{1/2}$ (V)	pH	$E_{1/2}$ (V)
4,8	-0,22	5,6	-0,17	5,0	-0,27
5,8	-0,28	7,5	-0,28	5,9	-0,32
6,2	-0,32	7,9	-0,30	6,4	-0,36
7,5	-0,40	9,0	-0,36	8,0	-0,41
8,6	-0,47	10,0	-0,41	9,3	-0,50
9,3	-0,53	11,5	-0,51		

Tabelle IX

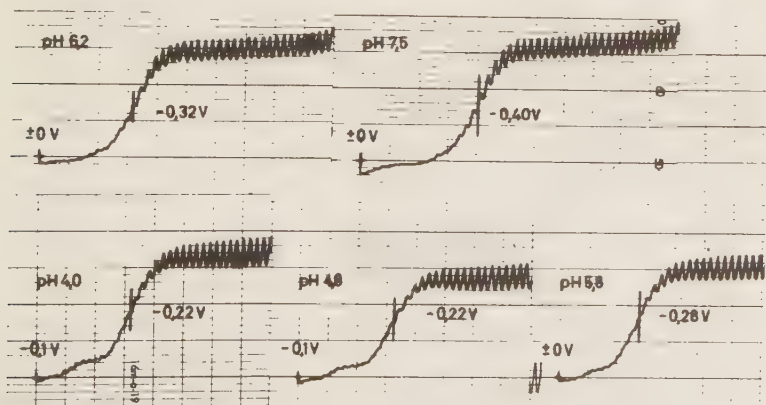


Abb. 40 pH-Abhängigkeit der Reduktionsstufe des Oxidationsproduktes vom 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin, BR-Puffer, $5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$, $10 \mu \text{ A}$, d_3 .

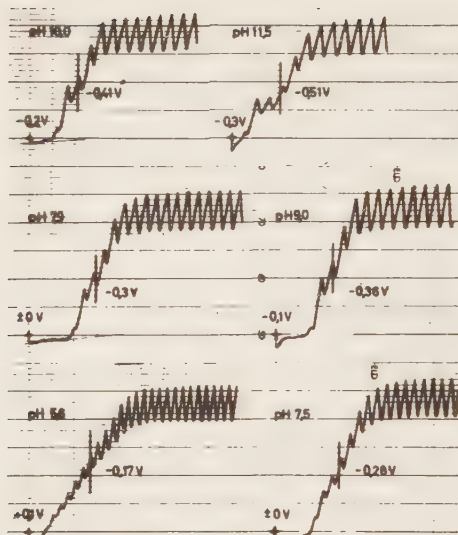


Abb. 41

pH-Abhängigkeit der Reduktionsstufe des Oxidationsproduktes vom 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin, gemessen in Britton-Robinson-Puffer, $5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$, $10 \mu\text{A}$, d_3 . (d = Dämpfung)

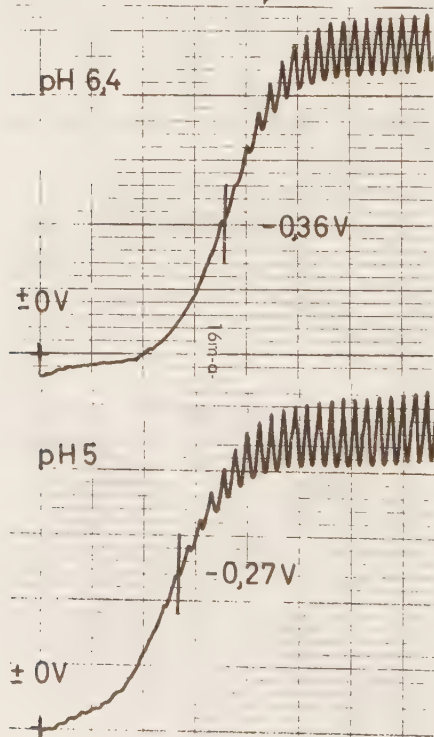


Abb. 42

pH-Abhängigkeit der Reduktionsstufe des Oxidationsproduktes vom 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin, $5 \cdot 10^{-3} \text{ m}$, $10 \mu\text{A}$, d_3 .

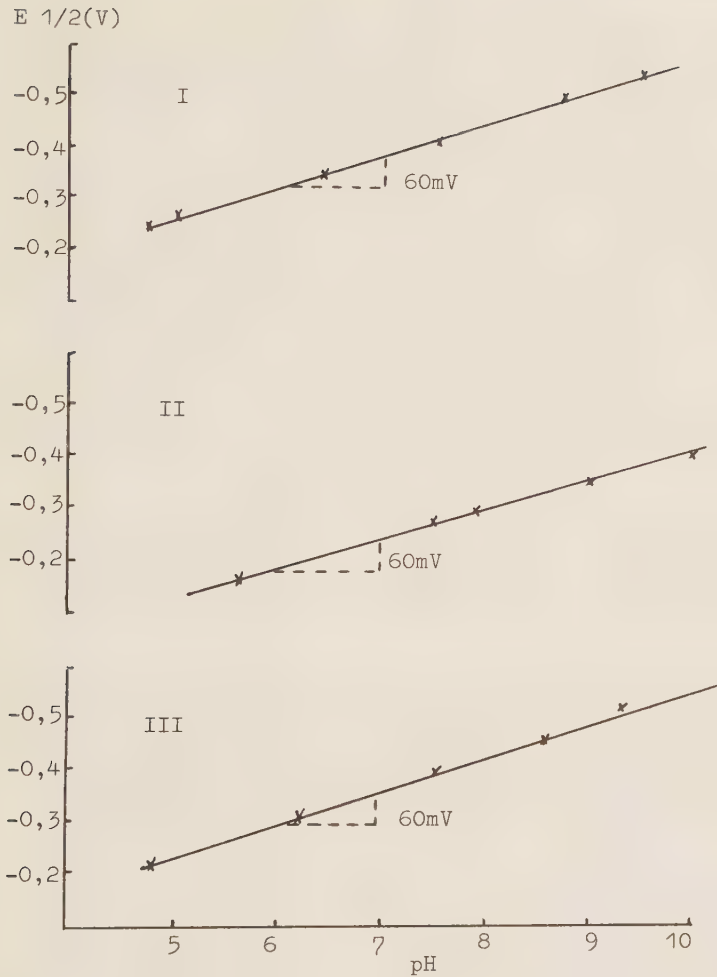


Abb. 43 pH-Abhängigkeit der Reduktionsstufen der Oxidationsprodukte vom:

- I) 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin
- II) 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin
- III) 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin

9. Messung der Redoxpotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen

Von den 7,8-Dihydroxyverbindungen konnten mit der Quecksilbertropfenelektrode keine Redoxpotentiale ermittelt werden, da die zu erwartenden Potentiale außerhalb des anodischen Spannungsbereiches dieser Methode liegen.

Redoxmessungen mit der rotierenden Platinelektrode sind über einen weit positiveren Spannungsbereich möglich. Im neutralen Medium liegt die Grenze des anodischen Spannungsbereiches bei +1,1 V, bezogen auf die gesättigte Kalomелеlektrode. Die Messungen mit der rotierenden Platinelektrode ergaben, daß die Redoxpotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen zwischen +500 und +600 mV liegen, bezogen auf die gesättigte Kalomелеlektrode. (pH 1-5)

Wegen der zu schnellen Vergiftung der Platinelektrode konnten keine genaueren Werte ermittelt werden.

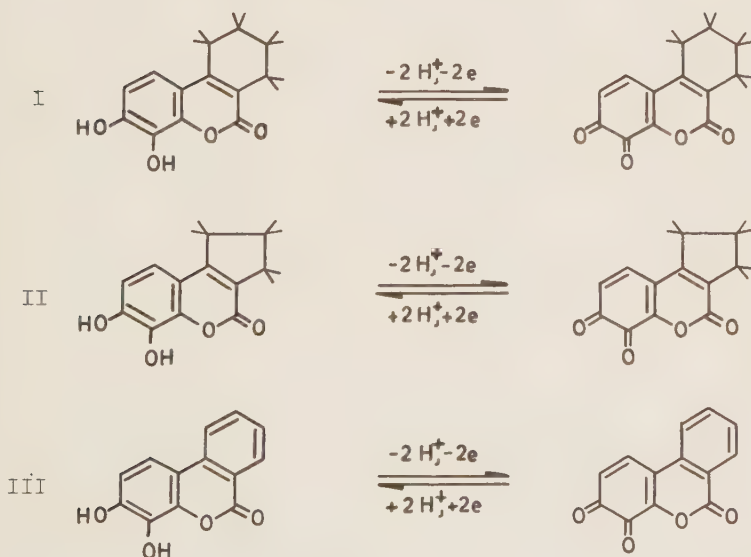
Eine potentiometrische Titration konnte bei den 7,8-Dihydroxyverbindungen nicht durchgeführt werden, weil die Oxidationsprodukte instabil sind und sich rasch dimerisieren und zum Teil auch polymerisieren.

Nach einer Methode von Clark, die von Ball und Chen (60) modifiziert wurde, lassen sich die Redoxpotentiale solcher Systeme ermitteln, deren Oxidationsprodukte instabil sind. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß man die Lösungen der Dihydroxyverbindung und des Oxidationsmittels in einer Mischkammer in einem bekannten Redoxverhältnis zusammenfließen läßt. Die Mischung strömt zur Potentialmessung unmittelbar danach an mehreren Platinelektroden vorbei. Mit dieser Methode können die Potentiale 0,2 bis 0,5 Sekunden nach dem Mischen der Lösungen an der 1. Platinelektrode ermittelt werden.

Da, wie im praktischen Teil noch gezeigt wird, die Potentialabnahme pro Zeiteinheit zum Beginn der Reaktion konstant ist, kann an Hand der drei Elektrodenmeßwerte durch Extrapolation auf die Zeit $t=0$ das Potential E ermittelt werden, das sich unmittelbar nach Beendigung der Oxidation einstellt.

Für das Redoxverhältnis, $R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} = 1$, läßt sich ein auf die ges. Kalomelelektrode bezogenes Mittelpunktspotential E_M errechnen, das dann zum besseren Vergleich mit anderen Substanzen auf ein sog. Normalpotential, E_O (auf pH 0 und der n-Wasserstoffelektrode bezogen) umgerechnet wurde. Für die einzelnen untersuchten Dihydroxyverbindungen wurden folgende Mittelwerte für die Potentiale E_M und E_O errechnet:

Redoxsystem	E_M (mV)	E_O (mV)
I	$+ 559 \pm 5$	$+ 863 \pm 5$
II	$+ 555 \pm 5$	$+ 859 \pm 5$
III	$+ 546 \pm 5$	$+ 850 \pm 5$



Eine kurze Beschreibung der Meßanordnung und die Berechnung der Werte ist im praktischen Teil Seite 83 angegeben.

P R A K T I S C H E R T E I L

Beschreibung der Versuche

1. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit der Apparatur nach Lindström ermittelt und sind unkorrigiert.

UV-Spektren:

Die UV-Spektren wurden mit dem Beckmann-Photometer DK 1A und mit dem Zeiss-Photometer M4/QII in gereinigtem Methanol bzw. Äthanol aufgenommen. Es wurden Quarzküvetten mit 1 cm Schichtdicke verwendet.

IR-Spektren:

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 in Kaliumbromid und zum Teil in Chloroform aufgenommen.

Analysen:

Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von I. Beetz, Kronach/OFR. und zum Teil von Herrn Prochnow im Pharmazeutischen Institut.

Massenspektren:

Die Massenspektren wurden von der Firma Schering, Berlin aufgenommen.

Ausbeuten:

Die Ausbeute-Angaben beziehen sich, wenn nichts anderes angegeben ist, auf zweimal umkristallisierte und über P_2O_5 getrocknete Produkte.

Löslichkeit der dargestellten Verbindungen:

Die Hydroxy-Verbindungen sind leichtlöslich in Pyridin, gutlöslich in Dioxan, weniger- bis schwerlöslich in Äthanol und Wasser, sehr schwer- bis unlöslich in Benzol, Äther und Petroläther.

Die Methoxiderivate zeigen eine befriedigende Löslichkeit in Methanol und Äthanol.

Die Mono- und Dimethylverbindungen sind löslich in Äthanol, Methanol, Dioxan, unlöslich in Benzol und Petroläther.

Dünnschicht-Chromatographie:

Es wurden Platten von der Größe 20 x 20 cm verwendet.

Die Beschichtung erfolgte mit dem Streichgerät nach Stahl (Fa. Desaga). Die Schichtdicke betrug ca. 0,25 mm.

Als Absorbentien wurden verwendet:

a Kieselgel G , "Merck"

b Kieselgel HF₂₅₄, "Merck"

Die Laufhöhe betrug ca. 15 cm, Kammersättigung.

Die Konzentrationsangaben bei den Fließmitteln beziehen sich auf Volumina (v/v).

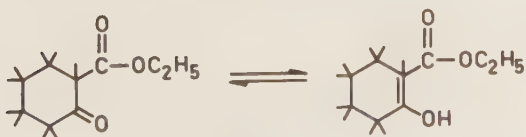
Die Erkennung der Flecke erfolgte:

a durch Fluoreszenz einiger Verbindungen

b mit diazotierter Sulfanilsäure, bei Hydroxy-Verbindungen

c mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung bei Dihydroxy-Verbindungen.

2. Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester-1 (I), (28,29)



$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$
MG 170

500 g gereinigtes Cyclohexanon wurden mit 750 g Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von 117 g Natrium in 1,5 l getrocknetem Äthanol umgesetzt.

Ausbeute: 485 g farbloses Öl, Kp_{12} 108-110°C (= 56% d.th.)

3. Cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester-1 (II), (29,30,31)



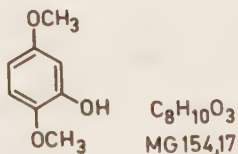
$C_8H_{12}O_3$
MG 156

73 g Natrium wurden in 1,3 l getrocknetem Äthanol umgesetzt. Dann wurden langsam 600 ml Äthanol abdestilliert und durch 600 ml gereinigtem Dimethylsulfoxid ersetzt. Unter Rühren wurden 500 g frisch destillierter Adipinsäurediäthylester hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde unter ständigem Rühren allmählich auf 100-105°C gebracht. Nach 2 h wurde Äthanol abdestilliert, die Reaktion war nach weiteren 8 h beendet.

Anschließend wurde hydrolysiert (pH = 6-7), mit Benzol ausgeschüttelt, getrocknet und fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 338 g (= 86,5% d.Th.), farbloses Öl, Kp_6 85-88°C.

4. 2,5-Dimethoxyphenol (III), (32)



$C_8H_{10}O_3$
MG 154,17

560 g 2-Bromdimethoxyhydrochinon, 80 g Magnesium, 88 g n-Butylbromid in 2,8 l getrocknetem Äther wurden über die entsprechende Grignard-Verbindung und anschließendem Einleiten von O_2 -Gas bei einer Reaktionstemperatur von -5°C bis 0°C und erfolgter Hydrolyse zu III umgesetzt.

Ausbeute: 105 g (= 26,5% d.Th.) hellgelbes Öl,

Kp_{16} 136-138°C

5.1. Allgemeine Kondensationsvorschrift

In einem 250 ml Rundkolben mit Luftkühler und CaCl_2 -Rohr wurden 0,1 Mol Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester-1 (I) mit 0,1 Mol des zu kondensierenden Phenols in 50-100 ml destilliertem Phosphoroxidtrichlorid gelöst. Der Reaktionsablauf erfolgte bei den 3-wertigen Phenolen so spontan, daß zum Teil mit Eis gekühlt werden mußte. Bei den zweiwertigen Phenolen genügte meist ein Stehenlassen des Reaktionsgemisches 24-48 h bei Zimmertemperatur.

Die Kondensation der einwertigen Phenole erfolgte meist durch Zugabe von 10-20 g geschmolzenem Zinkchlorid und mehrstündigem Erwärmen im Wasserbad bei 50-70°C unter häufigem Umschwenken.

Es trat in allen Fällen eine intensive Farbvertiefung auf. Nach beendeter Reaktion und nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Eis unter kräftigem Schütteln hydrolysiert. Dabei scheidete sich das Reaktionsprodukt als feste, farbige Verbindung aus, die abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen wurde.

Ein öliges Produkt wurde mit Äther ausgeschüttelt mit einer verdünnten Natriumbicarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Der Äther wurde ohne vorheriges Trocknen abdestilliert.

Die Umkristallisation erfolgte fast in allen Fällen aus Äthanol unter Zugabe von etwas Holzkohle.

5.2. Allgemeine Methylierungsvorschrift

1 g Hydroxyverbindung wurde in 50 ml über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton gelöst und mit 1 ml Dimethylsulfat und 2 g geglühtem Kaliumcarbonat 4-48 h am Rückfluß gekocht. Dann wurde vom Kaliumcarbonat filtriert, das Aceton abdestilliert und der Rückstand unter Zusatz von etwas Holzkohle aus Äthanol umkristallisiert.

5.3. Allgemeine Entmethylierungsvorschrift

0,5 Mol Dimethoxyverbindung wurden unter Zugabe von 450 ml HBr (48%), 450 ml Eisessig und 45 ml HJ (67%) 16 h am Rückfluß gekocht.

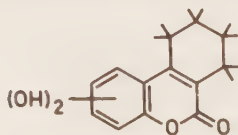
Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren in eine Na_2SO_3 -Lösung (15%) gegeben, und nach kurzem Stehen das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

5.4. Allgemeine Dehydrierungsvorschrift

2,5 g eines 3,4-Cyclohexenylcumarins wurden in 40 ml Diphenyläther gelöst, unter Zugabe von 0,5 g Palladium-Kohle "Merck" 4 h unter N_2 -Atmosphäre auf ca. 250°C erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde mit Äthanol versetzt und heiß filtriert. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand mit reichlich Petroläther versetzt, das ausfallende Dehydroprodukt abgesaugt und mit Petroläther nachgewaschen. Es wurde aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert.

6.1. 3,4-Cyclohexenyl-dihydroxycumarine



6.1.1. 3,4-Cyclohexenyl-5,7-dihydroxycumarin (IV), (20)

17 g I, 12,6 g Phloroglucin wurden in 70 ml POCl_3 unter Eiskühlung kondensiert. Nach ca. 1 h Reaktionszeit wurde der rote Kristallbrei hydrolysiert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 22,5 g (= 97% d.Th.) farblose-blaßgelbliche Kristalle, Fp. 260-263 (Zers.)

6.1.2. 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin (V), (21)

17 g (I), 12,6 g Pyrogallol wurden in 70 ml POCl_3 unter Eiskühlung kondensiert. Nach ca. 1 h wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert. Das feste Produkt wurde abgesaugt, gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 21,8 (= 94% d.Th.), blaßgelbliche Kristalle,
Fp. 274-278°C (Zers.)

6.1.3. 3,4-Cyclohexenyl-6,7-dihydroxycumarin (VI)

17 g (I) und 12,6 g Hydroxyhydrochinon wurden in 100 ml POCl_3 durch anfängliches Schütteln zur Reaktion gebracht. Nach 90 Min. ist die Reaktion beendet. Das braunrote Reaktionsgemisch wurde hydrolysiert und aus Äthanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 19,6 g (= 84,4% d.Th.) hellgelbliche Kristalle,
Fp. 231-233°C

Analyse: ber. C 67,23 % H 5,20 %

gef. C 67,39 % H 5,30 %

IR: $\checkmark_{\text{CO}}$: 1660 cm^{-1} , $\checkmark_{\text{OH}}$: 3360-3440 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 227 nm, λ_{min} : 220 nm

293 270

242 303

Diacetat:

Farblose Nadeln aus Methanol, Fp. 198-199°C

IR: $\checkmark_{\text{OAC}}$: 1775 cm^{-1} , $\checkmark_{\text{CO}}$: 1735 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 270, 314 nm; λ_{min} : 244, 289 nm

6.1.3a 3,4-Cyclohexenyl-6,7-dimethoxycumarin (VII)

1 g VI, 1 ml Dimethylsulfat und 2 g K_2CO_3 in 50 ml Aceton wurden 36 h am Rückfluß gekocht.

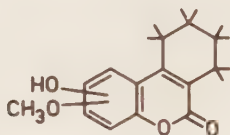
Farblose Kristalle aus Methanol, Fp. 182-184°C

Analyse: ber. C 69,22 % H 6,17 %

gef. C 69,30 % H 6,03 %

IR: ν_{CO} : 1720 cm^{-1} (KBr), 1695 cm^{-1} (CHCl_3)
 UV: λ_{max} : 228, 289, 336 nm; λ_{min} : 219, 265, 298 nm

6.2. 3,4-Cyclohexenyl-methoxy-hydroxycumarin



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 MG246,26

6.2.1. 3,4-Cyclohexenyl-6-methoxy-7-hydroxycumarin (VIII)

17 g I und 15,4 g III wurden in 100 ml POCl_3 unter Zusatz von 2 g ZnCl_2 2 h bei 70°C im Wasserbad kondensiert. Die dunkle zum Teil feste Reaktionsmasse wurde hydrolysiert.

Ausbeute: 16,7 g (= 67,9% d.Th.) farblose, nadelförmige Kristalle, Fp. 200-202°C

Analyse: ber. C 68,28 % H 5,73 %
 gef. C 68,22 % H 5,72 %

IR: ν_{CO} : 1660 cm^{-1} , ν_{OH} : 3360-3420 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 227, 261 nm; λ_{min} : 221, 249 nm
 252, 344 270, 305

6.2.2. 3,4-Cyclohexenyl-7-methoxy-8-hydroxycumarin (IX)

17 g I und 14 g 3-Methoxybrenzcatechin, 15 g ZnCl_2 wurden in 60 ml POCl_3 gelöst, nach kurzer Zeit trat lebhafte Reaktion ein; nach 3-stündigem Stehen wurde hydrolysiert.

Ausbeute: 22 g (= 89% d.Th.) hellgelbe kristalline Substanz, Fp. 197-198°C

Analyse: ber. C 68,28 % H 5,73 %
 gef. C 68,60 % H 5,75 %

IR: ν_{OH} : 3360 cm^{-1} , ν_{CO} : 1690 cm^{-1} (KBr)

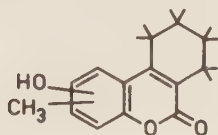
UV: $\lambda_{\max}$: 261, 315 nm; $\lambda_{\min}$: 236, 272 nm

Acetat: Fp. 160-161°C

IR: ν_{OAC} : 1755 cm^{-1} , ν_{CO} : 1705 cm^{-1} (KBr)

UV: $\lambda_{\max}$: 242, 252, 315 nm; $\lambda_{\min}$: 238, 248, 259 nm

6.3. 3,4-Cyclohexenyl-hydroxy-methylcumarin



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$
MG 230,26

6.3.1. 3,4-Cyclohexenyl-7-hydroxy-8-methylcumarin (X)

17 g I, 12,4 g 2-Methylresorcin, 15 g ZnCl_2 wurden in 70 ml POCl_3 gelöst. Nach kurzer Zeit heftige Reaktion (70°C). Nach 2-stündigem Stehen wurde hydrolysiert, es fiel eine gelbe Substanz aus.

Ausbeute: 18 g (= 78% d.Th.) helle kristalline Substanz,
Fp. 278-280°C

Analyse: ber. C 73,03 % H 6,13 %

gef. C 72,89 % H 6,19 %

IR: ν_{OH} : 3285-3255 cm^{-1} , ν_{CO} : 1665 cm^{-1} (KBr)

UV: $\lambda_{\max}$: 247, 257, 312 nm; $\lambda_{\min}$: 242, 252, 265 nm

Acetat: Fp. 168-169°C

IR: ν_{OAC} : 1755 cm^{-1} , ν_{CO} : 1705 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\max}$: 245, 278, 310 nm; $\lambda_{\min}$: 241, 250, 297 nm

6.3.1a 3,4-Cyclohexenyl-7-methoxy-8-methylcumarin (XI)

1 g X, 1 ml Dimethylsulfat und 2 g K_2CO_3 wurden in 50 ml Aceton 4 h am Rückfluß gekocht.

Farblose Kristalle, Fp. 152-153°C

Analyse: ber. C 73,75 % H 6,60 %
 gef. C 73,84 % H 6,70 %
IR: ✓ CO : 1690 cm⁻¹ (KBr), ✓ CO : 1690 cm⁻¹ (CHCl₃)
UV: λ max : 245, 255, 318 nm; λ min : 240, 250, 262 nm

6.3.2. 3,4-Cyclohexenyl-6-methyl-8-hydroxycumarin (XII)

17 g I, 12,4 g 4-Methylbrenzcatechin, 10 g ZnCl₂ wurden in 75 ml POCl₃ gelöst. Nach 12-16stündigem Stehen wurde hydrolysiert.

Das braune kristalline Produkt mußte 5 mal aus heißem Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 12,5 g (= 54 % d.Th.) blaßgelbliche Kristalle,
Fp. 267-268°C

Analyse: ber. C 73,03 % H 6,13 %
 gef. C 73,30 % H 6,30 %
IR: ✓ CO : 1700 cm⁻¹ (KBr)
UV: λ max : 255, 290 nm; λ min : 235, 266 nm

Acetat: Fp. 153-154°C

IR: ✓ CO : 1705 cm⁻¹, ✓ OAC : 1775 cm⁻¹
UV: λ max : 277, 317 nm; λ min : 248, 273 nm

6.3.2a 3,4-Cyclohexenyl-6-methyl-8-methoxycumarin (XIII)

1 g XII, 1 ml Dimethylsulfat, 2 g K₂CO₃ wurden in 50 ml Aceton 10 h am Rückfluß gekocht.

Farblose Kristalle, Fp. 171-172°C

Analyse: ber. C 73,75 % H 6,61 %
 gef. C 73,79 % H 6,57 %
IR: ✓ CO : 1700 cm⁻¹ (KBr), ✓ CO : 1700 cm⁻¹ (CHCl₃)
UV: λ max : 253, 286 nm; λ min : 236, 263nm,

6.3.3. 3,4-Cyclohexenyl-7-methyl-8-hydroxycumarin (XIV)

17 g I, 12,4g 3-Methylbrenzcatechin, 15g ZnCl₂ und 75 ml POCl₃ wurden 48 h bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das

Hydrolyseprodukt wurde 4mal aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 16,6 g (= 72% d.Th.) blaßgelbliche Kristalle,
Fp. 200-203°C

Analyse: ber. C 73,07 % H 6,13 %
 gef. C 72,75 % H 6,25 %

IR: ν_{OH} : 3360-3350 cm^{-1} , ν_{CO} : 1690 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 257, 300 nm; λ_{min} : 234, 268 nm

Acetat: Fp. 125-126°C

IR: ν_{OAC} : 1765 cm^{-1} , ν_{CO} : 1705 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 280, 240-244 Plt., 298-312 Plt.
 λ_{min} : 249

6.3.3a 3,4-Cyclohexenyl-7-methyl-8-methoxycumarin (XV)

1 g XIV, 1 ml Dimethylsulfat, 2 g K_2CO_3 wurden in 50 ml Aceton 24 h am Rückfluß gekocht.

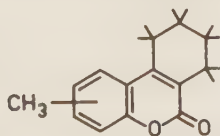
Farblose Kristalle, Fp 224-225°C

Analyse: ber. C 73,75 % H 6,61 %
 gef. C 73,81 % H 6,75 %

IR: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1700 cm^{-1} ($CHCl_3$)

UV: λ_{max} : 285 nm; λ_{min} : 253 nm

6.4. 3,4-Cyclohexenyl-methylcumarin



$C_{14}H_{14}O_2$

MG 214,26

6.4.1. 3,4-Cyclohexenyl-6-methylcumarin (XVI)

17 g 10,1 g p-Kresol, 10 g $ZnCl_2$ und 60 ml $POCl_3$ wurden im Wasserbad 4 h auf 50-60°C gehalten. Nach der Hydrolyse wurde das hellgelbe Produkt 4mal aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15 g (= 70% d.Th.) farblose Kristalle,

Fp. 129-130°C

Analyse: ber. C 78,48 % H 6,58 %

gef. C 78,65 % H 6,52 %

IR: ✓_{CO} : 1695 cm⁻¹ (KBr), ✓_{CO} : 1690 cm⁻¹ (CHCl₃)

UV: λ_{max} : 274, 327 nm; λ_{min} : 243, 297 nm

6.4.2. 3,4-Cyclohexenyl-7-methylcumarin (XVII), (19)

17 g I, 10,1 g m-Kresol, 10 g ZnCl₂ und 60 ml POCl₃ wurden 10 h bei Zimmertemperatur stehengelassen.

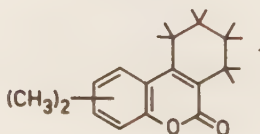
Ausbeute: 12 g (= 56% d.Th.) farblose Kristalle,

Fp. 116-117°C

IR: ✓_{CO} : 1700 cm⁻¹ (KBr), ✓_{CO} : 1700 cm⁻¹ (CHCl₃)

UV: λ_{max} : 276, 283, 312 nm; λ_{min} : 246, 279, 294 nm

6.5. 3,4-Cyclohexenyl-dimethylcumarin



C₁₅H₁₆O₂
MG 228,30

6.5.1. 3,4-Cyclohexenyl-5,7-dimethylcumarin (XVIII)

17 g I, 12,2 g 3,5-Dimethylphenol, 10 g ZnCl₂ wurden in 60 ml POCl₃ 48 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach der Hydrolyse wurde die ölige schmierige Masse in Äther aufgenommen, gewaschen mit 2% iger Na₂CO₃-Lösung und Wasser und nach dem Trocknen der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Petroläther-Äthanol (1:2) umkristallisiert.

Ausbeute: 11,5 g (= 50% d.Th.) helle Nadeln

Fp. 146°C

Analyse: ber. C 78,92 % H 7,06 %

gef. C 78,94 % H 6,85 %

IR: ν_{CO} : 1695 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1695 cm^{-1} (CHCl_3)
UV: λ_{max} : 292 nm; λ_{min} : 253 nm

6.5.2. 3,4-Cyclohexenyl-6,7-dimethylcumarin (XIX)

17 g I, 12,2 g 3,4-Dimethyl-phenol, 15 g ZnCl_2 wurden unter Wärmetönung in 50 ml POCl_3 gelöst. Nach 3 h wurde hydrolysiert.

Ausbeute: 21 g (= 92% d.Th.) farblose Kristalle,
Fp. 135-136°C

Analyse: ber. C 78,92 % H 7,06 %
 gef. C 78,70 % H 6,96 %

IR: ν_{CO} : 1690 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1690 cm^{-1} (CHCl_3)
UV: λ_{max} : 276, 319 nm; λ_{min} : 247, 298 nm

6.5.3. 3,4-Cyclohexenyl-6,8-dimethylcumarin (XX)

17 g I, 12,2 g 2,4-Dimethyl-phenol, 10 g ZnCl_2 wurden in 70 ml POCl_3 7 h bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Ausbeute: 17,5 g (= 76,6% d.Th.) farblose Kristalle,
Fp. 132-133°C

Analyse: ber. C 78,92 % H 7,06 %
 gef. C 78,75 % H 7,21 %

IR: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1700 cm^{-1} (CHCl_3)
UV: λ_{max} : 244, 279, 320 nm; λ_{min} : 244, 252, 305 nm

6.5.4. 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dimethylcumarin (XXI)

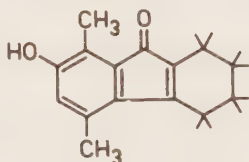
17 g I, 12,2 g 2,3-Dimethylphenol, 25 g ZnCl_2 und 150 ml POCl_3 wurden 2 h im Wasserbad auf ca. 60°C erwärmt.

Ausbeute: 10 g (= 44% d. Th.) hellgelbliche Kristalle,
Fp. 109-111°C

Analyse: ber. C 78,92 % H 7,06 %
 gef. C 78,92 % H 7,30 %

IR: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1710 cm^{-1} (CHCl_3)
UV: λ_{max} : 237, 247, 288 nm; λ_{min} : 235, 244, 253 nm

6.6.1. 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-
fluorenon (XXXI)



$C_{15}H_{16}O_2$
MG 228,28

17 g I, 12,2 g 2,5-Dimethylphenol wurden in 100 ml $POCl_3$ unter Zusatz von 15 g wasserfreiem $ZnCl_2$ gelöst und 24 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der Hydrolyse wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, der Äther abdestilliert und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 17,4 g (= 76,4% d.Th.), rote Kristalle,
Fp. 242-242°C

Analyse: ber. C 78,92 % H 7,06 %
gef. C 78,69 % H 7,34 %

IR: ν_{OH} : 3290-3250 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

UV: λ_{max} : 257 nm; λ_{min} : 226 nm

Acetat: Fp. 108°C, gelbe Nadeln

6.6.1a 1,4-Dimethyl-2-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-
fluorenon (XXXII)

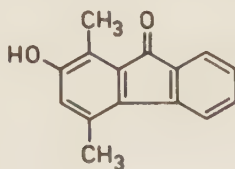
1 g XXXI wurde in 50 ml Natronlauge (20%ig) gelöst und unter Rühren 5 ml Dimethylsulfat hinzugetropft. Nach 2 h wurde das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde zuerst mit Natriumcarbonat-Lösung, anschließend mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingeeengt.

Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Orangefarbene Kristalle, Fp. 140-141°C

Analyse: ber. C 79,31 % H 7,40 %
gef. C 79,60 % H 7,65 %

6.6.2. 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-fluorenon (XXXIII)



$C_{15}H_{12}O_2$
MG224,25

1 g XXXI wurde nach 5.4. dehydriert.

Hellrote bis orangfarbene Kristalle, Fp. 269-271°C

Analyse: ber. C 80,34 % H 5,39 %

gef. C 80,60 % H 5,70 %

IR: ν_{OH} : 3340-3300 cm^{-1} (KBr), ν_{CO} : 1685 cm^{-1}

UV: λ_{max} : 269 nm; λ_{min} : 223 nm

Acetat: gelbe Nadeln, Fp. 158°C

6.6.2a 1,4-Dimethyl-2-methoxy-fluoren-9-one (XXXIV)

1 g XXXIII wurde wie unter 8.1.1a behandelt.

Orangefarbene Kristalle, Fp. 148-149°C

Analyse: ber. C 80,65 % H 5,90 %

gef. C 80,74 % H 6,01 %

7.2.2. 3,4-Cyclopentenyl-7-methoxy-8-hydroxycumarin (XXVII)

1,56 g II, 1,4 g 3-Methoxybrenzcatechin wurden in 10 ml POCl_3 gelöst und 2 h auf dem Wasserbad ($60-70^\circ\text{C}$) erwärmt.

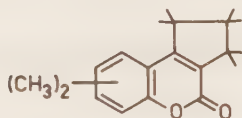
Ausbeute: 1,4 g (= 60,5% d.Th.) farblose Kristalle,
Fp. $197-198^\circ\text{C}$

Analyse: ber. C 67,24 % H 5,20 %
gef. C 67,21 % H 5,29 %

IR: $\checkmark_{\text{OH}}$: $3345-3300\text{ cm}^{-1}$, $\checkmark_{\text{CO}}$: 1700 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 262, 318 nm; λ_{min} : 240, 274 nm

7.3. 3,4-Cyclopentenyl-dimethylcumarin



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$
MG 214,26

7.3.1. 3,4-Cyclopentenyl-5,7-dimethylcumarin (XXVIII)

15,6 g II, 12,2 g 3,5-Dimethylphenol, 15 g ZnCl_2 wurden in 100 ml POCl_3 gelöst und nach 24 h Stehen bei Zimmertemperatur hydrolysiert.

Ausbeute: 9,5 g (= 44,5 % d.Th.) farblose Kristalle,
Fp. $210-211^\circ\text{C}$

Analyse: ber. C 78,48 % H 6,58 %
gef. C 78,39 % H 6,48 %

IR: $\checkmark_{\text{CO}}$: 1705 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 247, 257 nm; λ_{min} : 245, 253 nm

7.3.2. 3,4-Cyclopentenyl-6,7-dimethoxycumarin (XXIX)

15,6 g II, 12,2 g 3,4-Dimethylphenol, 15 g ZnCl_2 wurden in

100 ml POCl_3 gelöst und nach 18 h Stehen bei Zimmertemperatur hydrolysiert.

Ausbeute: 13 g (= 60% d.Th.) blaßgelbliche Kristalle,
Fp. 193-194°C

Analyse: ber. C 78,48 % H 6,58 %
 gef. C 78,60 % H 6,54 %

IR: $\checkmark_{\text{CO}}$: 1715 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 281, 289, 322 nm; λ_{min} : 250, 284, 301 nm

7.3.3. 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dimethylcumarin (XXX)

15,6 g II, 12,2 g 2,3-Dimethylphenol, 15 g ZnCl_2 wurden in 100 ml POCl_3 gelöst und nach 8 h Stehen bei Zimmertemperatur hydrolysiert.

Ausbeute: 14,6 g (= 68% d.Th.) farblose Kristalle,
Fp. 129-130°C

Analyse: ber. C 78,48 % H 6,58 %
 gef. C 78,61 % H 6,62 %

IR: $\checkmark_{\text{CO}}$: 1710 cm^{-1} (KBr)

UV: λ_{max} : 237, 247, 292 nm; λ_{min} : 235, 245, 253 nm
 310-315 Plt.

8. Darstellung der 3,4-Benzocumarine

Die Darstellung der 3,4-Benzocumarine erfolgte nach der allgemeinen Dehydrierungsvorschrift 5.4. mit Pd/C als Katalysator in Diphenyläther unter N_2 -Atmosphäre bei 250°C.

Die dargestellten Verbindungen sind im theoretischen Teil Abschnitt 4, Tabelle VI aufgeführt.

9. Versuche zur o-Chinonbildung

9.1. Oxidation von 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin

1 g V wurde in 100 ml gereinigtem Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 3 g Frémyschem Salz (39,40,58), 0,2 g KH_2PO_4 in 200 ml Wasser unter Rühren versetzt. Nach 5 min. wurde die rote Lösung 2 mal mit 100 ml CHCl_3 ausgeschüttelt.

Die Chloroformphase wurde abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene (ca. 50°C) eingeengt.

Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und heiß mit Petroläther ($40-60^\circ\text{C}$) bis zur schwachen Trübung versetzt.

In der Kälte fiel eine braun-rote amorphe Substanz aus.

Fp. $95-97^\circ\text{C}$ (Zers.).

Molekulargewicht: ber. 230, gef. 400/410

9.2. Oxidation von 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin

1 g XXIII wurde wie unter 9.1. behandelt.

Dunkelrote amorphe Substanz, Fp. $91-94^\circ\text{C}$ (Zers.)

Molekulargewicht: ber. 216, gef. 389/405

9.3. Oxidation von 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin

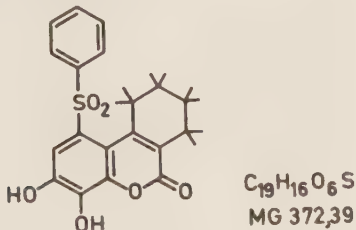
1 g 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin wurde wie unter 9.1. behandelt.

Dunkelrote feinkristalline Substanz, Fp. $185-200^\circ\text{C}$ (Zers.)

Molekulargewicht: ber. 226, gef. 400/393

9.4. Additionsversuche mit Benzolsulfinsäure

9.4.1. 3,4-Cyclohexenyl-5-phenylsulfonyl-7,8-dihydroxycumarin (XXXV)



1 g V wurde in 100 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Eisessig gelöst, dann mit 75 ml Wasser versetzt und anschließend unter Rühren 50 ml einer 3%igen Kaliumjodat-Lösung hinzuge tropft. Die sofort eingetretende Rotfärbung wurde nach 3 min. durch Zugabe von festem Natriumbenzolsulfinat (in kleinen Anteilen) auf gelb entfärbt. Der Überschuß an Kaliumjodat wurde durch Zugabe von festem Natriumbisulfit zerstört.

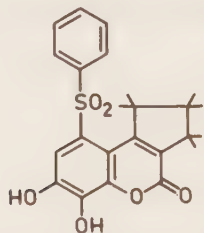
Die Reaktionslösung wurde dann mit 1,5 l Wasser verdünnt und das sich ausscheidende ölig-schmierige und zum Teil flockige Produkt mit Äther ausgeschüttelt.

Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol-Wasser (1:1 oder 1:2) unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert.

Farblose bis blaßgelbliche Kristalle, Fp. 200-201°C

Analyse: ber. C 61,28 %	H 4,33 %	S 8,61 %
gef. C 61,67 %	H 4,49 %	S 8,38 %

9.4.2. 3,4-Cyclopentenyl-5-phenylsulfonyl-7,8-dihydroxy-
cumarin (XXXVI)



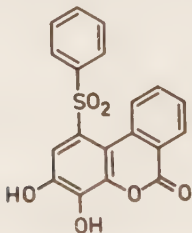
$C_{18}H_{14}O_6S$
MG 358,37

1 g XXIII wurde wie unter 9.4.1. behandelt.

Farblose bis blaßgelbliche Kristalle, Fp. 233-235°C

Analyse: ber. C 60,33 %	H 3,94 %	S 8,94 %
gef. C 59,23 %	H 4,17 %	S 9,09 %

9.4.3. 3,4-Benzo-5-phenylsulfonyl-7,8-dihydroxy-
cumarin XXXVII



$C_{19}H_{12}O_6S$
MG 368,36

1 g 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin wurde wie unter 9.4.1. behandelt.

Farblose bis blaßgelbe Kristalle, Fp. 198-200°C

Analyse: ber. C 61,95 %	H 3,28 %	S 8,70 %
gef. C 61,79 %	H 3,70 %	S 8,10 %

10. Verhalten einiger Hydroxyverbindungen gegen-
über Luftsauerstoff

Die zu untersuchenden Dihydroxyverbindungen wurden in Britton-Robinson-Puffern-Äthanol (1:1) und in rein wässrige alkalische Puffer gelöst und mit Luftsauerstoff unter konstanten Bedingungen begast. Es wurde unter Lichtausschluß und im Thermostaten bei 20°C gearbeitet. Der Luftsauerstoff wurde zur Entfernung von Kohlendioxid durch Barytwasser und dann zweimal durch Waschflaschen geleitet, die zur Sättigung des Gasstromes mit Puffer-Äthanol-Gemisch (1:1) oder mit rein wässriger Puffer-Lösung gefüllt waren.

Die Konzentration der zu untersuchenden Hydroxyverbindungen wurden so gewählt, daß die Konzentration direkt oder nach einer Verdünnung spektrophotometrisch bestimmt werden konnte.

Die Messungen wurden mit einem Spektralphotometer der Firma Carl Zeiss, Modell PQM II, in Quarzküvetten mit eingeschliffenem Stopfen und mit einer Schichtdicke von 1.000 cm ausgeführt.

Ferner stand ein selbstregistrierendes Gerät der Firma Beckmann, Modell DK-1A, zur Verfügung.

11. Polarographische Untersuchungen

Für die polarographischen Untersuchungen der einzelnen Substanzen stand ein Polarograph PO-4 der Firma Radiometer-Kopenhagen mit Standardzubehör zur Verfügung. Es wurde vorwiegend die Quecksilbertropfelektrode benutzt. Für einige Untersuchungen wurde eine rotierende Platinelektrode (1200 Umdrehungen/min) verwendet.

Für alle Messungen wurde ein und dieselbe Kapillare verwendet. Eine Standardkapillare der Firma Radiometer mit einem inneren Durchmesser von 0,08 mm.

Die Tropfhöhe betrug 55 cm, die Tropfzeit 2,6-2,9 sec/Tropf.

Die Tropfmenge betrug 0,140-0,160 g Hg/min.

Alle Messungen wurden bei 20-22°C durchgeführt.

Als Bezugselektrode für die kathodischen Messungen und für die Messungen mit der rotierenden Pt-Elektrode diente eine gesättigte Kalomel-Elektrode.

Die Konzentration des Leitsalzes bzw. des verwendeten Puffers lag bei $1,0 \cdot 10^{-1}$ Mol/Liter.

Als Leitsalzlösung diente 0,2 m Ammoniumchlorid-Lösung, 0,2 m Lithiumchloridlösung und 0,2 m Britton-Robinson-Puffer. Die Lösungen wurden in doppelt destilliertem Wasser bereitet und zur Messung zum Teil mit reinem Äthanol (1:1) verdünnt.

Die Konzentration der zu untersuchenden Substanzen lag zwischen $1 \cdot 10^{-2}$ und $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter.

Der Sauerstoff wurde aus den zu polarisierenden Lösungen durch Reinstickstoff der Firma Osram entfernt.

Die Auswertung der Polarogramme erfolgte durch Anlegung einer Tangente an den Grundstrom und einer an den Diffusionsgrenzstrom. Die beiden Tangenten wurden durch eine Gerade, die durch die gezeichnete Stufe ging, miteinander verbunden. Die Halbierung dieser Geraden ergab das Halbstufenpotential. Zur Ermittlung der Stufenhöhe wurde das Lot von der Tangente des Diffusionsgrenzstromes im Schnittpunkt der Verbindungslinie beider Tangenten auf die Verlängerung des Grundstromes gefällt.

12. Messung der Redoxpotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen nach der Methode von Clark, Ball und Chen (60)

Kurze Beschreibung der Apparatur

Die zu oxidierende Lösung (= Redm) und die Oxidationslösung (= Oxidm) strömten aus einem Vorratsgefäß durch je ein kalibriertes Kapillarrohr meist mit unterschiedlicher aber konstanter Geschwindigkeit in eine Mischkammer ein.

Durch die Regulierung der Durchlaufgeschwindigkeit der Oxidationslösung wurden zu jeweils gleichen Mengen an Dihydroxyverbindung unterschiedliche Volumina der Oxidationslösung hinzugegeben, um dadurch die verschiedenen Redoxverhältnisse, $R = \frac{[Ox]}{[Red]}$, herzustellen.

Nach der Oxidation in der Mischkammer strömte die Mischung an drei ⁺ aufeinanderfolgenden Platinelektroden vorbei. Die Potentiale der einzelnen Elektroden wurden mit einem "Präzisions-p_H-meter 35", der Firma Knick, Berlin, gemessen. Als Bezugs elektrode diente eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Leitsalzbrücke zwischen der Meßlösung und der Bezugs elektrode wurde durch eine fließende gesättigte Kaliumchloridlösung hergestellt, (Abb. 43).

Bereitung der Meßlösung (= Redm)

Da die zu untersuchenden Dihydroxyverbindungen in Wasser schwerlöslich waren, wurden die Substanzen in einem Gemisch Äthanol-5%ige Schwefelsäure (4:6) gelöst. Die Konzentration der Dihydroxyverbindungen war 0,002 molar.

⁺ Clark verwendete fünf hintereinanderliegende Pt-Elektroden. Die 4. und 5. Pt-Elektrode zeigten bei meinen Messungen keine konstanten Potentiale und wurden deshalb weggelassen.

Die Volumina betragen: von der Mischkammer

- | | | |
|---------|--------------|---------|
| bis zur | 1. Elektrode | 0,40 ml |
| | 2. Elektrode | 0,63 ml |
| | 3. Elektrode | 0,97 ml |

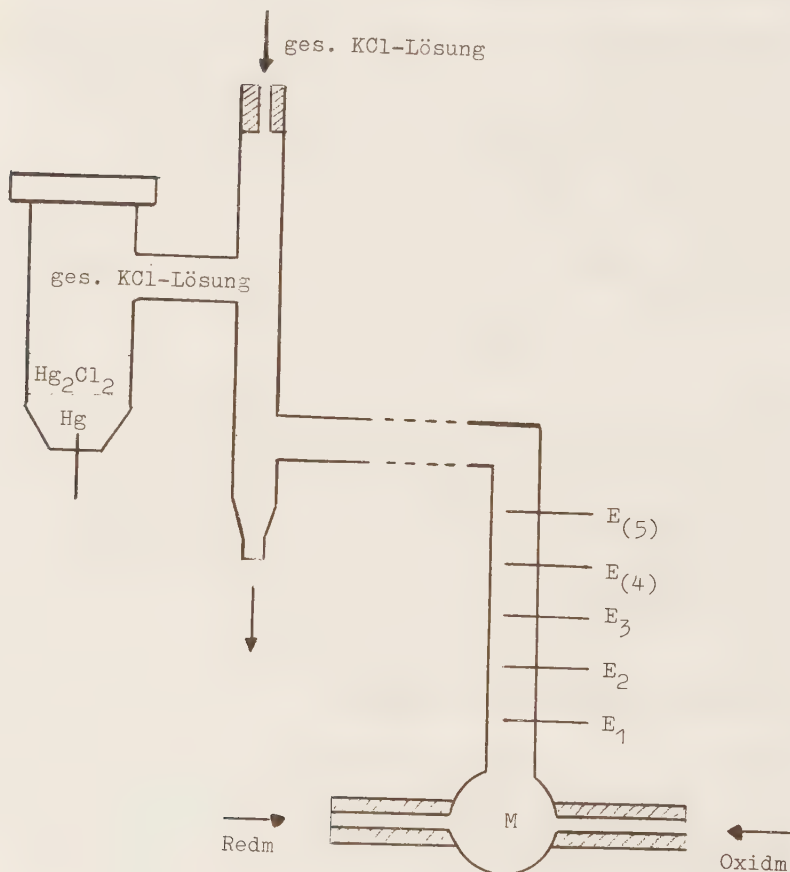


Abb. 43 Schema der Meßanordnung

E = Pt-Elektroden, M = Mischkammer

Redm = Lösung der Dihydroxyverbindung

Oxidm = Cer(IV)-sulfat-Lösung

Unter der Voraussetzung, daß während der kurzen Zeit der Meßdauer die Konzentration der zu oxidierenden Lösung in 1.Näherung konstant bleibt und die Abnahme des gebildeten Chinons nach einer Reaktion 1.Ordnung erfolgt, wird die Potentialabnahme pro Zeiteinheit konstant sein.

Da die Meßergebnisse den linearen Verlauf bestätigen, konnte durch Extrapolation der Potentialwerte auf die Zeit $t=0$ das Potential E ermittelt werden.

Die Potentialabnahme ist durch die Dimerisierungs- oder Polymerisierungstendenz der gebildeten o-Chinone bedingt. Für das Redoxsystem Chinon-Hydrochinon gilt die Nernst-sche Gleichung.

$$E = E_0 + \frac{0,058}{n} \cdot \log \frac{[\bar{\text{Ox}}] [\text{H}^+]^2}{[\bar{\text{Red}}]} \quad [\text{V}], \quad (\text{Gl.1})$$

Bei konstanter Wasserstoffionenaktivität gilt

$$E = E_M + \frac{0,058}{n} \cdot \log \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} \quad [\text{V}], \quad (\text{Gl.2})$$

Wobei E_M das Mittelpunktspotential für das Redoxverhältnis

$$R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} = 1 \quad \text{ist.}$$

Durch Umformung der Gleichung 2 ergibt sich dann für das Mittelpunktspotential

$$E_M = E - 0,029 \cdot \log R \quad [\text{V}], \quad (\text{Gl.3})$$

Der Faktor 0,029 gilt für eine Meßtemperatur von 20°C und einen Umsatz von 2 Elektronen.

Ausgehend von der Annahme, daß die Chinonbildung quantitativ und mit ausreichend großer Geschwindigkeit abläuft, errechnet sich das Redoxverhältnis aus der pro Zeiteinheit durchgeflossenen Menge an zu oxidierender Lösung (Redm) $[\text{ml sec}^{-1}]$ und der durchgeflossenen Menge an Oxidationslösung pro Zeiteinheit (Oxidm) $[\text{ml sec}^{-1}]$

$$(\text{Redm}) = \frac{\text{ml Redm}}{\text{Durchlaufzeit}} \quad [\text{ml sec}^{-1}]$$

$$(\text{Oxidm}) = \frac{\text{ml Oxidm}}{\text{Durchlaufzeit}} \quad [\text{ml sec}^{-1}]$$

Da bei der Reaktion 2 Oxidationsäquivalente verbraucht werden, entspricht die Menge des gebildeten Chinons dem halben Zusatz an Oxidationsmittel.

Das Redoxverhältnis ergibt sich dann aus:

$$R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} = \frac{1/2 (\text{Oxidm})}{(\text{Redm}) - 1/2 (\text{Oxidm})} = \frac{(\text{Oxidm})}{2 (\text{Redm}) - (\text{Oxidm})}$$

Um die Potentiale verschiedener Substanzen besser vergleichen zu können, wird häufig das Mittelpunktspotential E_M auf das sog. Normalpotential E_O , das man auf pH 0 und der n-Wasserstoffelektrode bezieht, umgerechnet.

Da die Meßlösung Äthanol enthält, kann nur von einem scheinbaren pH-Wert gesprochen werden. Das sog. Normalpotential gilt nur als Näherungswert.

Das Potential der Bezugselektrode (ges. Kalomelektrode) hat in der Wasserstoffskala ein Potential von +245,0 mV bei 20°C. Wird mit einem pH-Wert von 1,0 in der Mischkammer gerechnet, so ergibt sich für das sog. Normalpotential:

$$E_O = E_M + 245,0 + 59 \quad [\text{mV}]$$

Die Fehlerabschätzung ergab einen mittleren Fehler von $\pm 5 \quad [\text{mV}]$

Oxidationslösung (= Oxidm)

Für die Oxidation wurde eine 0,002 molare Ger(IV)-sulfatlösung verwendet. Die Lösung enthielt ebenfalls 5% Schwefelsäure.

Behandlung der Platinelektroden

Wegen der Vergiftung der Platinoberfläche wurden die Elektroden nach jeweils fünf Einzelmessungen durch einstündiges Stehenlassen in konz. Salpetersäure gereinigt.

pH-Wert in der Mischkammer

Da der pH-Wert in rein wäßrigen Lösungen nicht ohne weiteres mit dem einer alkoholhaltigen Lösung verglichen werden kann, wurde der resultierende pH-Wert in der Mischkammer bei zwei verschiedenen Redoxverhältnissen ermittelt.

- a $R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} = 1$, das Reaktionsgemisch in der Mischkammer enthielt 20% Äthanol und 80% 5%ige Schwefelsäure, der ermittelte pH-Wert betrug 1,1
- b $R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} = 2$, 10% Äthanol und 90% 5%ige Schwefelsäure, der ermittelte pH-Wert betrug 1,0

Auswertung der Messungen

Die Potential-Zeit-Kurven, $E = f(t)$, erhält man durch Auftragen der gemessenen Potentiale der einzelnen Elektroden gegen die errechneten Durchlaufzeiten in ein Koordinatensystem

$$\text{Durchlaufzeit, } t_D = \frac{\text{Volumina der Elektrodenräume}}{\text{Redm} + \text{Oxidm}} \quad [\text{sec}]$$

Die Volumina von der Mischkammer bis zu den einzelnen Elektroden wurden durch wiederholte Differenzwägungen ermittelt.

Meßergebnisse der einzelnen Verbindungen

a 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin

Reduktionsmittel = Redm : 0,002 m 3,4-Cyclohexenyl-7,8-dihydroxycumarin gelöst in Äthanol und 5%iger Schwefelsäure (4:6)

Oxidationsmittel = Oxidm: 0,002 m Cer(IV)-sulfat-Lösung,
F = 1.000

Durchlaufmenge (ml)	Durchlaufzeit (sec.)		E (mV)		
	Redm.	Oxidm.	1.Elekt.	2.Elekt.	3.Elek.
25	72	57	558	554	548
	76	51	564	557	549
	70	52	559	555	548
	71	72	543	537	523
	73	77	543	536	528
Verbrauch (ml sec ⁻¹)		$R = \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]}$	$\log. \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]}$	$29 \log. \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]}$	
Oxidm.	Redm.				
0,439	0,347	1,72	0,235	6,81	
0,490	0,329	2,91	0,463	13,40	
0,480	0,357	2,05	0,317	9,20	
0,347	0,352	0,946	0,975-1	-0,73	
0,325	0,343	0,900	0,954-1	-1,33	

Durchlaufzeiten, t_D (sec) :

1. Elekt.	2. Elekt.	3. Elekt.
0,51	0,80	1,27
0,49	0,77	1,17
0,47	0,75	1,16
0,57	0,90	1,39
0,60	0,95	1,45

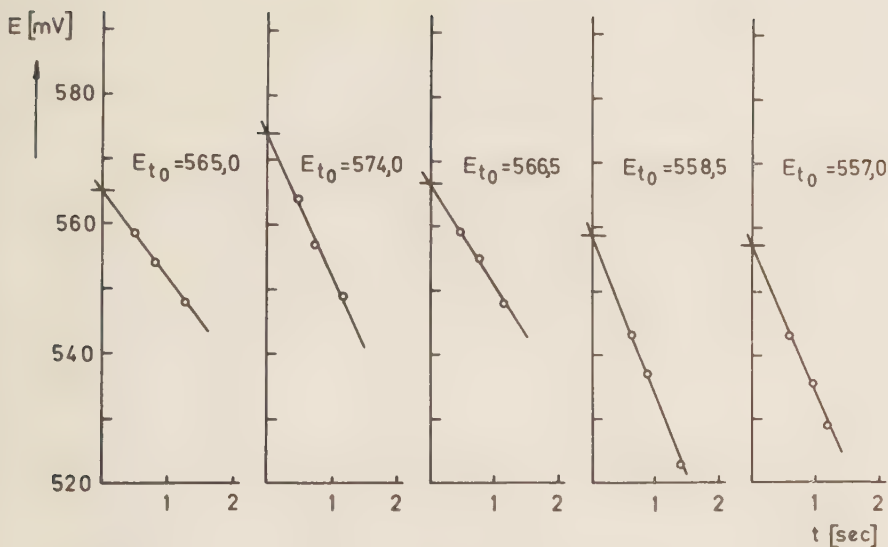


Abb. 44

Die aus der graphischen Darstellung Abb. 44 ermittelten Potentiale zur Zeit $t=0$ wurden um den Faktor

$$29 \log. \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} \quad \text{korrigiert.}$$

$$565 - 6,81 = 558,2$$

$$558,5 + 0,73 = 559,2$$

$$574 - 13,4 = 560,6$$

$$557 + 1,33 = 558,3$$

$$566,5 - 9,2 = 557,3$$

Daraus ergaben sich für das Mittelpunktspotential, E_M , und für das sog. Normalpotential folgende Werte:

$$E_M = 559 \text{ mV}$$

$$E'_O = 559 + 245 + 59$$

$$= 863 \text{ mV}$$

Die Fehlerabschätzung ergab einen mittleren Fehler

$$\text{von } \pm 5 \text{ mV}$$

b 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin

Redm.: 0,002 m 3,4-Cyclopentenyl-7,8-dihydroxycumarin

Oxidm.: 0,002 m Cer(IV)-Sulfatlösung, F = 1.000

Durchlaufmenge (ml)	Durchlaufzeit (sec.)		E (mV)		
	Redm.	Oxidm.	1.Elekt.	2.Elekt.	3.Elek.
25	95	131	540	535	527
	62	42	560	557	550
	100	47	559	558	556
	47	57	545	543	537
	48	59	545	543	538
Verbrauch (ml·sec. ⁻¹)					
Oxidm.	Redm.	$\frac{[Ox]}{[Red]}$	$\log. \frac{[Ox]}{[Red]}$	$29 \log. \frac{[Ox]}{[Red]}$	
0,191	0,263	0,57	-0,245	-7,14	
0,595	0,405	2,70	0,441	12,8	
0,532	0,438	1,55	0,190	5,25	
0,438	0,532	0,70	-0,155	-4,5	
0,424	0,521	0,676	-0,177	-5,14	

Die Durchlaufzeiten, t_D (sec.) betragen:

1. Elekt.	2. Elekt.	3. Elekt.
0,882	1,39	2,16
0,402	0,63	0,98
0,511	0,80	1,25
0,408	0,65	1,01
0,423	0,667	1,04

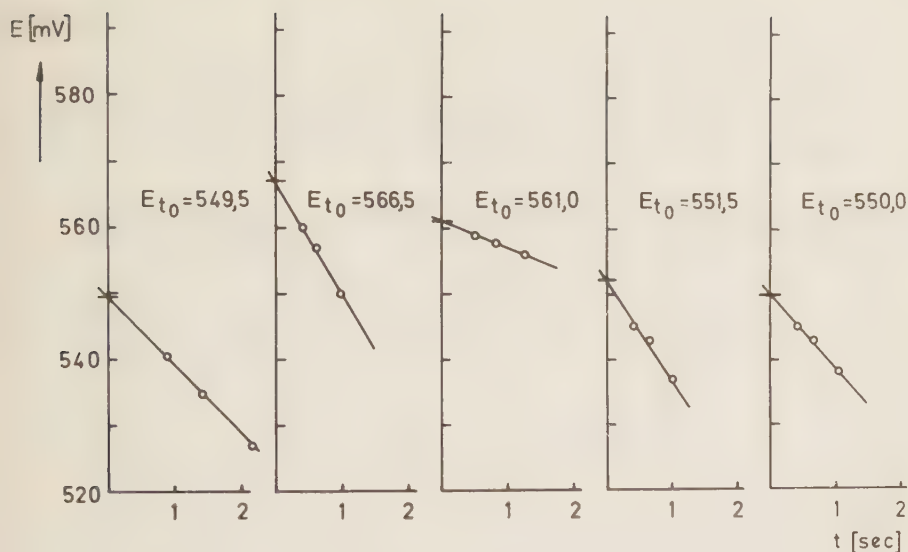


Abb. 45

Die aus der graphischen Darstellung Abb 44 ermittelten Potentiale zur Zeit $t=0$ wurden um den Faktor

$$29 \log. \frac{[Ox]}{[Red]} \quad \text{korrigiert.}$$

$$\begin{aligned} 549,5 &+ 7,1 = 556,5 \\ 566,5 &- 12,8 = 553,7 \\ 561 &- 5,2 = 555,8 \\ 551,5 &+ 4,5 = 556 \\ 550 &+ 5,1 = 555,1 \end{aligned}$$

Daraus ergaben sich für das Mittelpunktspotential, E_M , und für das sog. Normalpotential folgende Werte:

$$\begin{aligned} E_M &= 555 \text{ mV} \\ E'_O &= 555 + 245 + 59 \\ &= 859 \text{ mV} \end{aligned}$$

Die Fehlerabschätzung ergab einen mittleren Fehler von $\pm 5 \text{ mV}$.

c 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin

Redm.: 0,002 m 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin gelöst
in Äthanol und 5%iger Schwefelsäure (3:7)

Oxidm.: 0,002 m Cer(IV)-sulfatlösung, F = 1.000

Durchlaufmenge (ml)	Durchlaufzeit (sec.)		E (mV)		
	Redm.	Oxidm.	1.Elekt.	2.Elekt.	3.Elek.
25	43	36	547	544	537
	79	56	553	551	548
	64	45	554	552	548
	44	56	538	537	533
	117	114	541	537	536
Verbrauch (ml. sec. ⁻¹)					
Oxidm.	Redm.	$R = \frac{[Ox]}{[Red]}$	$\log. \frac{[Ox]}{[Red]}$	$29 \log. \frac{[Ox]}{[Red]}$	
0,685	0,581	1,43	0,155	4,5	
0,446	0,317	2,37	0,374	10,5	
0,556	0,390	2,49	0,396	11,5	
0,446	0,570	0,641	-0,194	-5,6	
0,220	0,214	1,01	0,04	1,1	

Die Durchlaufzeiten, t_D (sec.), betrugen:

1. Elekt.	2. Elekt.	3. Elekt.
0,316	0,495	0,766
0,525	0,826	1,26
0,422	0,666	1,025
0,600	0,945	1,450
0,923	1,45	2,24

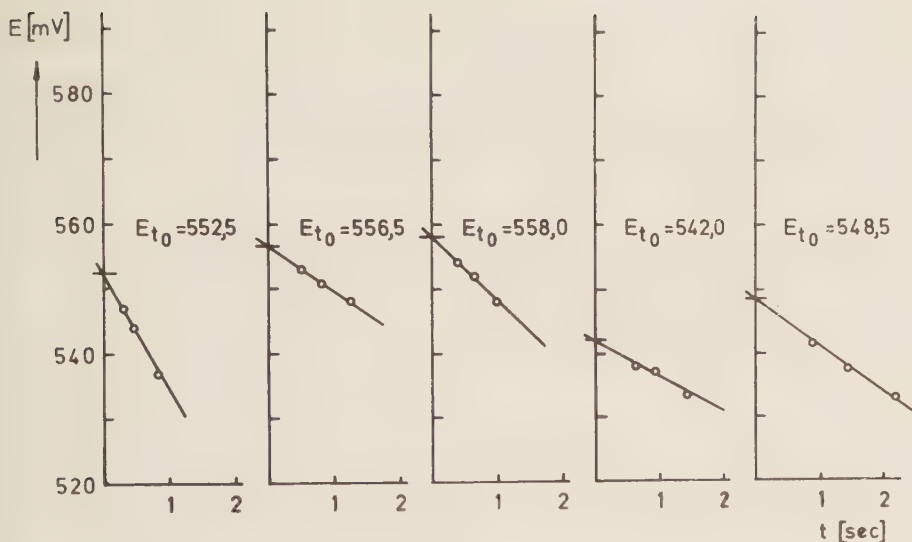


Abb. 46

Die aus der graphischen Darstellung Abb. 46 ermittelten Potentiale zur Zeit $t=0$ wurden um den Faktor

$$29 \log. \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} \quad \text{korrigiert.}$$

$$\begin{aligned} 552,5 &- 4,5 = 548 \\ 556,5 &- 10,5 = 546 \\ 558 &- 11,5 = 546,5 \\ 542 &+ 5,6 = 547,6 \\ 548,5 &+ 1,1 = 549,6 \end{aligned}$$

Daraus ergaben sich für das Mittelpunktspotential, E_M , und für das sog. Normalpotential folgende Werte:

$$\begin{aligned} E_M &= 546 \text{ mV} \\ E'_0 &= 546 + 245 + 59 \\ &= 850 \text{ mV} \end{aligned}$$

Die Fehlerabschätzung ergab einen mittleren Fehler von $\pm 5 \text{ mV}$

13. Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographisch wurden die dargestellten Verbindungen auf Kieselgelplatten untersucht.

Als Fließmittel dienten:

Benzol/Eisessig/Wasser	(125+72+3)
Chloroform/Eisessig	(9+2)
Benzol/Dioxan	(90+25+4)
Benzol/Methanol/Eisessig	(45+8+4)

Zu erkennen waren die einzelnen Substanzen auf den Platten durch ihre charakteristische Färbung im UV-Licht und durch Besprühen mit einer Lösung von diazotierter Sulfanilsäure in 20%iger Natriumcarbonatlösung.

Die untersuchten Verbindungen waren DC rein.

Zusammenfassung

Es konnte eine Reihe von substituierten 3,4-Cyclohexenyl-, 3,4-Cyclopentenyl- und 3,4-Benzocumarinen dargestellt werden.

Abweichend von dem allgemeinen Kondensationsablauf, wobei Cumarine gebildet werden, vollzog sich die Kondensation des Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylesters mit 2,5-Dimethylphenol. Bei dieser Reaktion wurde ausschließlich 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrofluorenol gebildet, aus dem durch Dehydrierung das 1,4-Dimethyl-2-hydroxy-fluorenol erhalten werden konnte.

Vom 3,4-Cyclohexenyl-, 3,4-Cyclopentenyl- und 3,4-Benzo-7,8-dihydroxycumarin konnten die bei der Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat oder mit Kaliumjodat gebildeten o-Chinone mit Benzolsulfinsäure abgefangen werden. Die o-Chinone selbst sind unbeständig und gehen in dimere Produkte über.

Die Untersuchungen über die Autoxidierbarkeit der dargestellten Verbindungen ergaben, daß die Monohydroxyverbindungen gegenüber den Dihydroxyverbindungen wesentlich stabiler sind.

Von den Dihydroxyverbindungen, die vom chemischen Gesichtspunkt gesehen sich in einem gewissen Maße als Antioxidantien eignen würden, wurden die 6,7-Dihydroxyverbindungen durch Luftsauerstoff langsamer als die entsprechenden 7,8-Dihydroxyverbindungen oxidiert.

Auch die enzymatischen Oxidationsversuche mit Phenoloxidase ergaben, daß die 7,8-Dihydroxyverbindungen rasch oxidiert werden, während die 6,7-Dihydroxyverbindungen erst nach längerer Zeit in geringem Maße angegriffen werden.

Die bei der Oxidation mit Phenoloxidase isolierten Oxidationsprodukte waren mit denen, die durch Oxidation mit

Kaliumnitrosodisulfonat oder Kaliumjodat hergestellten Produkten identisch.

Die polarographische Untersuchung der dimeren chinoiden Oxidationsprodukte ergab eine pH-Abhängigkeit der Reduktionspotentiale von 60 mV/pH.

Die mit der Quecksilbertropfelektrode ermittelten kathodischen Halbstufenpotentiale der anderen dargestellten Verbindungen lagen zwischen -1,75 und -1,88 V, gemessen gegen die ges. Kalomelelektrode.

Nach der Methode von Ball und Chen (60) wurden die Oxidationspotentiale der 7,8-Dihydroxyverbindungen bestimmt.

Es wäre lohnend, die Inhibitorwirkung dieser Substanzen an geeigneten Systemen zu untersuchen.

Durch Einführung einer Carboxylgruppe am aromatischen Ring könnte eine bessere Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen erzielt werden.

Literaturverzeichnis

- 1) R. Hegnauer,
Chemotaxonomie, 1963 Birkhäuser Verlag
- 2) E. Steinegger, R. Hänsel,
Lehrbuch der Pharmakognosie 1968, Springer Verlag
- 3) O. Moritz,
Einführung in die pharmaz.Botanik 1967, Fischer Verlag
S 260
- 4) F.M. Dean,
Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds,
Butter Worths (London), 1963
- 5) W. Karrer,
Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzen-
stoffe, 1958, Birkhäuser Verlag, S. 531
- 6) M. Negwer,
Organ.-Chem. Arzneimittel und ihre Synonyma,
1966, Akademie Verlag
- 7) E. Lederle,
Perfumery Essent.Oil Record 40 353 (1949)
- 8) E. Lederle,
J. Chem.Soc. (London) 1949, 2115
- 9) H. Raistrick,
Biochem.J. 55 421 (1953)
- 10) J.D. Dourous, E.J. Mc Nelis,
CA 65 4578
- 11) G.S. Pope,
Biochem.J. 93 (3) 474 (1964)
- 12) H. Pechmann, C. Duisberg,
Ber.dtsch.chem.Ges. 16 2119 (1883)
- 13) E. Petschek, H. Simonis,
Ber.dtsch.chem.Ges. 46 2014 (1913)
- 14) H. Simonis, C.B.A. Lehmann,
Ber.dtsch.chem.Ges. 47 692 (1914)
- 15) E. Spät,
Ber. 70 83 (1937)
- 16) G. Richter,
J. pr. (2) 28 294
- 17) S.Z. Akmad, R.D. Desai,
Proc.Indian Acad.Sci 5A 277 (1937)

- 18) R. Gosh, A.R. Todd, S. Wilkinson,
J.Chem. Soc. 1940 1121
- 19) H.K. Sen, U. Basu,
J.Indian.Chem. Soc. 5 467 (1928)
- 20) R. Gosh, A.R. Todd, S. Wilkinson,
J.Chem.Soc. (London) 1940 1121
- 21) V. Boekelheide, F.C. Pennigton,
J.Amer.chem.Soc. 74 1558 (1952)
- 22) M. Guyot, Ch. Mentzer,
Bull.Soc.Chim.France 1965 (9) 2558
- 23) M. Sen,
J.Indian.Chem.Soc. 6 925 (1929)
- 24) H.I. Hall, S.G. Plant,
J.Chem.Soc. 3982 (1955)
- 25) P.K. Grover, G.D. Shah, R.C. Shah,
J.Chem.Soc. 3982 (1955)
- 26) W.C. Lothrop,
J.Amer.Chem.Soc. 61 2115 (1939)
- 27) A.R. Todd, S. Wilkinson,
J.Chem.Soc. (London) 1914 1393
- 28) A. Kötz, A. Michels,
An. 350 210 (1906)
- 29) W. Dickmann,
Ber. 55 2470, 2484 (1922)
- 30) R.I. Meltzer,
J.Amer.Chem.Soc. 72 4986 (1950)
- 31) B.G. Zupancic, I. Trpin,
Monatsh.d.Chemie 98 369 (1967)
- 32) R.I. Meltzer,
J.Amer.Chem.Soc. 72 4986 (1950)
- 33) R. Willstädter, A. Pfannenstiel,
Ber.dtsch.chem.Ges. 37 4744 (1904)
- 34) H.W. Underwood, W.L. Walsh,
Org.Synth. 16 73 (1936)
- 35) R. Kuhn, J. Hammer,
Ber. 83 413(1950)
- 36) L. Horner, E. Geyer,
Ber. 98 2009 (1965)

- 37) H.J. Teuber, G. Steiger,
Ber. 88 802 (1955)
- 38) H.J. Teuber, G. Steiger,
Ber. 88 828 (1955)
- 39) F. Raschig,
Schwefel- u. Stickstoffstudien, Leipzig-Berlin
1924 S. 148
- 40) H.J. Teuber, G. Jellinek,
Ber. 85 95 (1952)
- 41) H.J. Teuber, R. Rau,
Ber. 86 1037 (1953)
- 42) H. Bauer, H. Moll,
Die organische Analyse, 1967 S. 170
- 43) O. Hinsberg, O. Himmelschein,
Ber.dtsch.chem.Ges. 29 2023 (1896)
- 44) R. Schöllner,
Die Oxidation organischer Verbindungen mit Sauerstoff,
wissenschaft.Taschenbücher Bd. 23, 1964 Akademie-Ver-
lag Berlin
- 45) W. Untze,
Präparative (Pharmazie) 2 151, 166 (1966)
- 46) C.G. Mackenzie,
Biol.Antioxidants, New York (1950)
- 47) H.P. Kaufmann,
Fette u. Seifen 69 236 (1967)
- 48) M.M. Hafez,
Fette u. Seifen 65 72 (1963)
- 49) I. Pokorny,
Fette u. Seifen 66 1059 (1964)
- 50) H.K. Sen, U. Basu,
J.Indian Chem.Soc. 5 467 (1928)
- 51) G. Schenck, H. Frömming, H. Kastner,
Archiv d.Pharmazie 293/65 251 (1960)
- 52) F. Santavy, O. Capka, I. Malinsky,
Collection 15 953 (1950)
- 53) F. Santavy, M. Cernoch,
Chem.listy 46 81 (1952)
- 54) V. Sopera,
Chem.listy 43 225 (1949), 45 454 (1951)

- 55) G. Sartori, C. Cattaneo,
Gazz. 71 713 (1941)
72 525 (1942)
74 166 (1944)
- 56) G. Sartori, A. Liberti,
J.Electrochem.Soc. 97 20 (1950)
- 57) M. Brezina, P. Zuman,
Polarographie in der Medizin, Biochemie u. Pharmazie,
Akademische Verlagsgesellschaft, 1956 S. 280
- 58) G. Brauer,
Handbuch der präparativen anorgn.Chemie,
F. Enke Verlag, 1962, S 452
- 59) R.A. Day, J.J. Kirkland,
J.Amer.Chem.Soc. 72 2766 (1950)
- 60) E.G. Ball, T.T. Chen,
J.Biolg.Chemistry, 102 691 (1933)

Lebenslauf

Am 28. März 1935 wurde ich als Sohn des Mosaikisten Gerhard Untze und seiner Ehefrau Erna Untze, geb. Sander, in Berlin geboren.

Im Anschluß an die Volksschule begann ich mit einer Chemielaborantenlehre, die ich 1954 beendete. Von 1954 bis 1958 besuchte ich das Berliner Abendgymnasium, die Peter-A.-Silbermann Schule. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich 1958 mit dem Chemiestudium.

Das Vordiplom legte ich 1962 ab.

1965 bestand ich die Diplomprüfung.

Die Diplomarbeit fertigte ich im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin bei Herrn Professor Dr. G. Schenck an, Thema der Arbeit: "Untersuchungen an Hopfenbitterstoffen und einigen Derivaten."

Anfang 1966 begann ich mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin, unter Leitung von Herrn Professor Dr. G. Schenck.

Ab Herbst 1966 bin ich wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Broser, Jahr, Lautsch, Manecke, Plieth, G.Schenck, P.W.Schenk, Schulte, Schmidt und Vetter.

